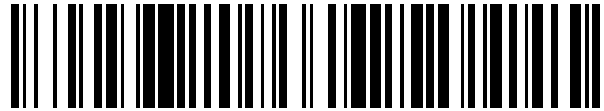


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 644**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2010 E 10778748 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2515876**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación oral de un pre medicamento de levodopa y los métodos de utilización**

30 Prioridad:

09.11.2009 US 259567 P

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

06.04.2016

73 Titular/es:

**XENOPORT, INC. (100.0%)
3410 Central Expressway
Santa Clara, CA 95051, US**

72 Inventor/es:

**MAO, CHEN;
PARGAONKAR, NIKHIL;
MAURER, LAURA E. y
MA, SARINA GRACE HARRIS**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 565 644 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

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación oral de un pre medicamento de levodopa y los métodos de utilización

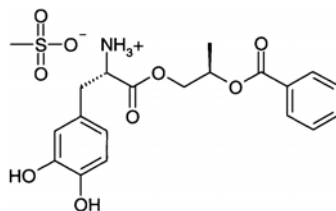
5 La divulgación se refiere a las composiciones farmacéuticas y a las formas de dosificación oral de un pre medicamento de levodopa y a los métodos para el tratamiento de una enfermedad que comprende la administración por vía oral de tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación.

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad incapacitante, una enfermedad progresiva que afecta a una de cada 1.000 personas y que sucede de manera general en personas mayores de 50 años. Los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen una deficiencia de dopamina neurotransmisora en el cerebro como resultado del deterioro de la vía nigrostriatal causada por la degeneración de la sustancia negra. La Levodopa (L-dopa o L-3,4-dihidroxi-fenilalanina), un precursor inmediato de la dopamina es el medicamento más comúnmente prescrito para el
15 tratamiento de esta enfermedad.

Después de la administración oral, la levodopa es absorbida rápidamente *vía* un transportador de aminoácidos presente en la parte superior del intestino delgado. Debido a la distribución estrecha de este sistema transportador, la ventana disponible para la absorción de la levodopa es limitada y el grado de absorción puede depender de la
20 tasa a la cual el medicamento pasa a través del tracto gastrointestinal superior.

El metabolismo intestinal de la levodopa es la fuente principal de la primera pérdida de paso del medicamento. Aproximadamente el 35% de una dosis administrada de levodopa alcanza la circulación sistémica como levodopa intacta tras la administración oral en pacientes (Sasahara, J. Pharm. Sci. 1990, 69, 261). Una vez absorbida, la
25 levodopa es rápidamente metabolizada a la dopamina mediante la enzima L-aromático aminoácido descarboxilasa (AADC) en los tejidos periféricos (por ejemplo, en los intestinos y el hígado). Por esta razón, la levodopa es administrada conjuntamente de forma normal con un inhibidor de la enzima descarboxilasa tal como la carbidopa o la benserazida. Cuando es administrada con la carbidopa, aumenta la concentración plasmática de la levodopa intacta y así, de esta manera, más levodopa se convierte en disponible con el fin de ser transportada al sistema
30 nervioso central donde es convertida en dopamina. La carbidopa y la benserazida no cruzan la barrera hematoencefálica de forma significativa y por lo tanto no inhiben la conversión requerida de levodopa a dopamina en el cerebro.

Los pre medicamentos de levodopa que se diseñan para ser absorbidos tanto desde el intestino delgado como del
35 intestino grueso han sido descritos los documentos de patente y de solicitud de patente U.S. Patent No. 7.323.585, la U.S. Patente No. 7.342.131, la U.S. Patent Application Publication No. 2008/0103200 (emitida como U.S. Patent No. 7.671.089), la U.S. Patent No. 7.534.813, la U.S. Patent Application Publication No. 2008/0171789 (emitida como U.S. Patent No. 7.709.527), la U.S. Patent Application Publication No. 2008/0214663 y la U.S. Patent Application Publication No. 2009/0137834. Estos pre medicamentos de levodopa pueden alcanzar una
40 biodisponibilidad oral de la levodopa que es por lo menos dos veces mayor que la biodisponibilidad oral de la levodopa cuando se administra por vía oral en una base molar equivalente. De manera más específica, los documentos de patente U.S. Patent No. 7.342.131 y la U.S. Patent No. 7.534.813 divulgan el compuesto (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil) propanoato clorhidrato en forma amorfa o cristalina. La forma
45 cristalina (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil) propanoato mesilato 1:



(1)

Está descrita en el documento de patente U.S. Patent No. 7.563.821. Estos pre medicamentos de levodopa pueden ser incorporados en formulaciones de liberación prolongada con el fin de proporcionar una exposición sistémica
50 sostenida a la levodopa tras la administración oral a un paciente.

El documento de solicitud U.S. Application No. 12/581.810, presentado el 19 de octubre de 2009 (la U.S. Patent Application Publication No. 2010/0099761), divulga los hidratos cristalinos de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil) propanoato mesilato y, en particular, (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil) propanoato mesilato, sesqui-hidrato. Fue descubierto que los hidratos de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil) propanoato mesilato se forman bajo ciertas condiciones de humedad ambiental. Las formas cristalinas diferentes y los hidratos de un compuesto puede tener propiedades físicas diferentes en estado sólido que pueden afectar, por ejemplo, a la procesabilidad del compuesto, a la tasa de disolución del

compuesto de una forma de dosificación y a la estabilidad del compuesto. Es por lo tanto deseable controlar la formación de hidrato.

5 De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral están divulgadas en donde está controlada la formación de hidrato de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato.

10 En un primer aspecto, son proporcionadas las composiciones farmacéuticas que comprenden el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un segundo aspecto, son proporcionadas las formas de dosificación de tableta oral que comprenden el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un tercer aspecto, son proporcionados los métodos para el tratamiento de una enfermedad en un paciente tal como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, un trastorno de deterioro cognitivo, el síndrome de piernas inquietas, un trastorno de movimiento periódico de las extremidades, la discinesia tardía, la enfermedad de Huntington, la hipertensión y la somnolencia diurna excesiva lo que comprende administrar a un paciente que tiene la necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un cuarto aspecto, son proporcionados los métodos para el tratamiento de una enfermedad en un paciente tal como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, un trastorno de deterioro cognitivo, el síndrome de piernas inquietas, un trastorno de movimiento periódico de las extremidades, la discinesia tardía, la enfermedad de Huntington, la hipertensión y la somnolencia diurna excesiva lo que comprende administrar a un paciente que tiene la necesidad de tal tratamiento una forma de dosificación oral que contiene el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aquellos expertos en la Técnica entenderán que los dibujos, descritos en el presente documento, son sólo para fines ilustrativos. Los dibujos no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

35 La figura 1 muestra los perfiles de disolución para las tabletas SR4 y SR5 preparadas de acuerdo con el Ejemplo 5

La figura 2 muestra las pautas PXRD para las tabletas SR5 molidas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 5 después de la exposición a 40°C/75% de humedad relativa (HR) durante hasta 4 semanas.

40 La figura 3 muestra las pautas PXRD de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y para los gránulos que contienen (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, preparado utilizando cantidades de agua diferentes durante la granulación húmeda de cizalladura alta.

La figura 4 muestra el perfil fármaco cinético de levodopa tras la administración oral de las tabletas SR4 ó SR5 a sujetos en ayuno.

45 La figura 5 muestra el perfil fármaco cinético de levodopa tras la administración oral de las tabletas SR4 ó SR5 a sujetos alimentados.

La figura 6 muestra los perfiles de disolución de pro medicamento de levodopa para las tabletas bicapa preparadas de acuerdo con el Ejemplo 9 y que tienen la composición descrita en la Tabla 5

50 La figura 7 muestra los perfiles de disolución de pro medicamento de levodopa para las tabletas bicapa preparadas de acuerdo con el Ejemplo 9 y que tienen la composición de las formulaciones e, f, g y h tal y como está descrito en la Tabla 7

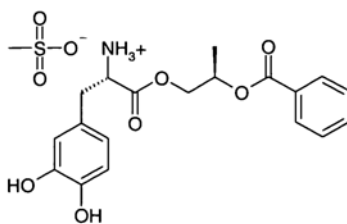
La figura 8 muestra los perfiles de disolución de pro medicamento de levodopa para las tabletas bicapa preparadas de acuerdo con el Ejemplo 9 y que tienen la composición descrita en las Tablas 8-11.

La figura 9 muestra los perfiles de disolución de carbidopa para las tabletas bicapa preparadas de acuerdo con el Ejemplo 9 y que tienen la composición descrita en las Tablas 8-11.

55 El "paciente" o "sujeto" incluye a los mamíferos como por ejemplo, los seres humanos.

60 El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéutico aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un portador farmacéuticamente aceptable o una combinación de cualquiera de los anteriores con el cual un pro medicamento de levodopa puede ser administrado a un paciente, que no destruye la actividad farmacológica del mismo y que es no tóxico cuando es administrado en las dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de levodopa.

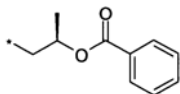
65 El "(2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato (1)" tiene la estructura siguiente:



(1)

El "pro medicamento" se refiere a un derivado de un compuesto activo (medicamento) que sufre una transformación bajo las condiciones de utilización, tal como dentro del cuerpo, para liberar un medicamento activo. Los pro medicamentos son con frecuencia, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que son convertidos en el medicamento activo. Los pro medicamentos pueden obtenerse por la vinculación de una "promoiety" (pro fracción) (un concepto definido en este documento), típicamente *vía* un grupo funcional, a un medicamento. Por ejemplo, (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato es metabolizado dentro del cuerpo de un paciente para formar el medicamento original levodopa.

El término "Promoiety" se refiere a un grupo vinculado a un medicamento, por lo general a un grupo funcional del medicamento, *vía* el/los enlace/s que son escindibles en condiciones específicas de uso. El/los enlace/s entre el medicamento y la promoiety puede ser escindido/s por medios enzimático o no-enzimáticos. Bajo las condiciones de uso, por ejemplo después de la administración a un paciente, el/los enlace/s entre el medicamento y la promoiety puede/n ser escindido/s con el fin de liberar el fármaco principal. La escisión de la promoiety puede proceder espontáneamente, tal como *vía* una reacción de hidrólisis o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por un ácido o por un cambio de o la exposición a un parámetro físico o ambiental, como un cambio de temperatura, de pH, etc. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en la circulación sistémica de un paciente al cual es administrado el pro fármaco o las condiciones ácidas del estómago o el agente puede ser suministrado de manera exógena. Por ejemplo, para (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato, el fármaco levodopa y el promoiety tienen la estructura:



La "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad o trastorno o por lo menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar tal tratamiento de la enfermedad, trastorno o síntoma. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo, por ejemplo, en el compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad o el trastorno y / o los síntomas de la enfermedad, la edad, peso y/o salud del paciente que va a ser tratado y el juicio del médico que lo prescribe. Una cantidad adecuada puede ser determinada por los entendidos en la materia o capaz de ser determinado mediante la experimentación de rutina.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad se refiere a la detención o mejora de una enfermedad, de un o por lo menos de uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno. En algunas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la detención o mejora de por lo menos uno de los parámetros físicos de la enfermedad o del trastorno, que puede o no ser discernible por el paciente. En algunas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la inhibición o control de la enfermedad o del trastorno, tanto físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico) o ambos. En algunas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar en algunos casos indefinidamente, el inicio de una enfermedad o un desorden.

Ahora se hace referencia en detalle a ciertas realizaciones de composiciones farmacéuticas, de formas de dosificación y de métodos. Las realizaciones divulgadas no pretenden ser limitantes de las reivindicaciones. Por el contrario, las reivindicaciones se intenta que cubran todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación contiene el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los pre medicamentos de levodopa están divulgados en el documento de patente U.S. Patent No. 7.323.585, en el documento de patente U.S. Patent No. 7.342.131, en el documento de solicitud de patente U.S. Patent Application Publication No. 2008/0171789 y en el documento de solicitud de patente U.S. Patent Application Publication No. 2008/0214663 (publicado como U.S. Patent No. 7.709.527). El pro fármaco de la levodopa, (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato **1**: y la forma cristalina del mismo y los

métodos de síntesis están divulgados en el documento de patente U.S. Patent No.7.563.821. Los métodos de síntesis también están divulgados en el documento de solicitud de patente U.S. Patent Application Publication No. 12/581.808, presentada el 19 de octubre de 2009 (U.S. Patent Application Publication No. 2010/0099907). Los hidratos de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato están divulgados en el documento de solicitud de patente U.S. Patent Application No. 12/581.810, presentada el 19 de octubre de 2009 (U.S. Patent Application Publication No. 2010/0099761).

Un experto en la materia apreciará que aunque el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato está ya divulgado, una muestra de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede tener varias purezas composicionales y diastereoméricas. En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede exhibir por lo menos una pureza composicional de por lo menos de alrededor del 90%, por lo menos de alrededor del 91%, por lo menos de alrededor del 92%, de alrededor del 93%, de alrededor del 94%, por lo menos de alrededor del 95%, por lo menos de alrededor del 96%, por lo menos de alrededor del 97%, por lo menos de alrededor del 98%, por lo menos de alrededor del 99% y en algunas realizaciones, en exceso de por lo menos de alrededor del 99%. En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede exhibir una pureza diastereomérica de por lo menos alrededor del 90%, de por lo menos alrededor del 91%, de por lo menos alrededor del 92%, de por lo menos alrededor del 93%, de por lo menos alrededor del 94%, de por lo menos alrededor del 95%, de por lo menos alrededor del 96%, de por lo menos alrededor del 97%, de por lo menos alrededor del 98%, de por lo menos alrededor del 99% y en ciertas realizaciones, en exceso de por lo menos alrededor del 99%.

El cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede existir en varias formas tautoméricas. De acuerdo con ello, todas las formas tautoméricas posibles de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato están incluidas a menos que se especifique lo contrario. Todas las formas etiquetadas de manera isotópica de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato también están incluidas a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato incluyen, pero están limitados a, ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O y ¹⁷O.

En ciertas realizaciones, una pauta (PXRD) de difracción de rayos X de polvo de cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato presenta los picos de difracción característicos ($^{\circ} 2\theta$) en $4,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $5,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $34,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $37,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $38,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Los patrones PXRD de cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato están mostrados en la **Figura 2** (patrones de A-C) y en la **Figura 3** (patrón A).

Un experto en la materia reconocerá que pueden ser esperadas unas variaciones pequeñas en los ángulos de difracción $^{\circ} 2\theta$ observados basados en, por ejemplo, el difractómetro específico empleado, el analista y la técnica de preparación de la muestra. Pueden ser esperadas mayores variaciones para las intensidades punta relativas. La comparación de los patrones de difracción puede estar basada principalmente en los $^{\circ} 2\theta$ ángulos de difracción observados con menor importancia atribuida a las intensidades punta relativas. Para los patrones de difracción de rayos X de polvo de cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, los picos que generalmente presentan más intensidad se encuentran en los ángulos $^{\circ} 2\theta$ de difracción de $5,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $37,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Un patrón de difracción de rayos X de polvo que exhibe las característica puntas de difracción ($^{\circ} 2\theta$) a $5,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $37,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ será sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo de cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato.

En ciertas realizaciones, el cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato exhibe un punto de fusión desde alrededor de 157°C a alrededor de 162°C .

En ciertas realizaciones, el cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato está caracterizado por un termograma de calorimetría de barrido (DSC) diferencial que tiene una punta endotérmica de alrededor de $164,5^{\circ} \text{C}$ y en ciertas realizaciones de alrededor de $164,5 \pm 2,5^{\circ} \text{C}$.

En ciertas realizaciones, el cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es estable, es decir, no absorbe la humedad y/o se convierte en otra forma isomorfa bajo el procesamiento farmacéutico típico y/o las condiciones de almacenamiento.

Las propiedades físicas y características de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)

propanoato mesilato preparado mediante los métodos divulgados en el documento de patente U.S. Patent No. 7.563.821 son consistentes con una de aquellas de un isomorfo único. La estabilidad ambiental de la forma isomorfa única de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato recomienda su uso en las composiciones farmacéuticas.

Bajo ciertas condiciones de actividad de agua de acuerdo con lo divulgado en el documento de solicitud U.S. Application No. 12/581.810, presentado el 19 de octubre, 2009 (U.S. Application Publication No. 2010/0099761), el cristalino anhidro (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato se convertirá a un cristalino hidrato.

En ciertas realizaciones, el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X de polvo que tiene los ángulos de dispersión característicos medidos usando la radiación Cu-K α ($^{\circ}$ 2 θ) por lo menos en $6,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. En ciertas realizaciones, el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene los ángulos de dispersión característicos medidos usando la radiación Cu-K α ($^{\circ}$ 2 θ) por lo menos en $6,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $26,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. En ciertas realizaciones, el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene los ángulos de dispersión característicos medidos usando la radiación Cu-K α , ($^{\circ}$ 2 θ) por lo menos en $6,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,11^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $29,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Los patrones PXRD de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato están mostrados en la **Figura 3** (patrón C). El hidrato de cristalino puede ser formado durante el proceso como durante la granulación húmeda de cizalladura alta o durante la exposición a ciertas condiciones de temperatura y humedad.

Ha sido determinado que añadir una pequeña cantidad de un alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una composición farmacéutica puede controlar o prevenir la conversión de cristalino anhidro (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato a la forma hidratada. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral previstas por la presente divulgación comprenden, en adición al cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un C₈₋₁₆ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en ciertas realizaciones un C₁₀₋₁₄ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una sal de lauril sulfato (C₁₂ alquil sulfato) y en ciertas realizaciones, es lauril sulfato de sodio. En ciertas realizaciones, la cantidad de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una composición farmacéutica es mayor que alrededor del 0,5% de peso, en donde él % de peso está basado en el peso seco total de la composición. En ciertas realizaciones, la cantidad de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una composición farmacéutica o en una forma de dosificación oral puede oscilar desde alrededor del 0,5% de peso a alrededor de 2,0% de peso, desde alrededor del 0,5% de peso a alrededor del 1,5% en peso y en ciertas realizaciones es de alrededor del 0,6% en peso a alrededor del 0,9% en peso. La cantidad de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal aceptable farmacéuticamente del mismo es suficiente para controlar o prevenir la conversión del cristalino anhidro (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato a una forma hidratada.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral proporcionadas por la presente divulgación pueden además abarcar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene alrededor del 50% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; alrededor del 0,5% en peso a alrededor de 2,0% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; alrededor del 6% en peso a alrededor del 20% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio; en donde él % en peso está basado en el peso total en seco de la composición. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende alrededor del 80% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; alrededor del 0,5 % en peso a alrededor del 1,0% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable mismo; alrededor del 6% en peso a alrededor de 10% de peso de hidroxipropilmetil celulosa; y alrededor de 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio; en donde él % de peso está basado en el peso seco total de la composición.

De acuerdo con lo establecido en el documento de solicitud de patente U.S. Application No. 12/581.810, presentada

el 19 de octubre de 2009 (U.S. Application Publication No. 2010/0099761) y en el Ejemplo 3 en este documento, proceso de granulación húmeda de cizalladura alta de cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, resulta en la conversión a cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato. Tal y como está demostrado en el Ejemplo 6, la adición de una pequeña cantidad de lauril sulfato de sodio a la formulación de la granulación húmeda de cizalladura alta controla o previene la conversión de cristalino anhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, a la forma hidratada. Es conocido en la Técnica el uso de los surfactantes aniónicos para controlar en general las transformaciones de la fase de estado sólido (Davey et al, J Am Chem Soc 1997, 119, 1767-1772; y 2(1),40-43) Ataab et al., Adv Mater 1990 y durante la granulación húmeda de cizalladura alta (Airaksinen et al., 2005 de AAPS PharmSciTech, 6.2, E311-E322; y Wikstrom et al, Pharmaceutical Research 2008, 25(4), 923-935).

Las formas de dosificación oral previstas por la presente divulgación comprenden el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y C₆₋₁₈ un alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden ser cápsulas o tabletas. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral comprende gránulos, en donde los gránulos contienen cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones las formas de dosificación orales y los gránulos, un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un C₈₋₁₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en ciertas realizaciones un C₁₀₋₁₄ alquil sulfato farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una sal de lauril sulfato (C₁₂ alquil sulfato) y en ciertas realizaciones, es lauril sulfato de sodio. En ciertas realizaciones, los gránulos representan alrededor del 90% en peso a alrededor del 99 % en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal aceptable farmacéuticamente del mismo; en donde él % de peso está basado en el peso seco total de los gránulos. En ciertas realizaciones, los gránulos representan alrededor de 90% en peso a alrededor del 99% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 1% en peso de lauril sulfato de sodio; en donde él % de peso está basado en el peso seco total de los gránulos.

Los gránulos que comprenden el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar mediante la granulación húmeda de cizalladura alta. Para preparar los gránulos de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son combinados con agua. En ciertas realizaciones, la cantidad de agua agregada durante la granulación húmeda de cizalladura alta es de alrededor del 6% en peso a alrededor del 10 % en peso, en ciertas realizaciones, es de alrededor del 7 % en peso a alrededor del 10% de peso y en ciertas realizaciones, de alrededor del 7% en peso a alrededor del 9% en peso, en donde él % en peso se base en el peso total del agua y de los materiales secos adicionados durante la granulación húmeda de cizalladura alta.

Las formas de dosificación que comprenden los gránulos pueden comprender una suspensión en la cual los gránulos que contienen el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato están dispersados en una formulación de solventes farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de solventes pueden incluir el agua, el etanol, los saborizantes, los colorantes o las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Las formas de dosificación orales líquidas pueden incluir las soluciones acuosas y no acuosas, las emulsiones, las suspensiones y las soluciones y/o las suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes, que contienen los solventes adecuados, los agentes emulsionantes, los agentes de suspensión, los diluyentes, los edulcorantes, los agentes colorantes y los agente aromatizantes, los conservantes y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. El solvente de un portador farmacéutico aceptable de base acuosa por vía oral es enteramente o predominante el agua y puede incluir un agente de suspensión. Los ejemplos de portadores incluyen las soluciones acuosas, los jarabes, los elixires, las dispersiones, las suspensiones, las emulsiones, tales como las emulsiones de aceite en agua y las microemulsiones. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen la celulosa microcristalina/ la celulosa carboximetil de sodio, la goma de guar y los similares. Los co-solventes útiles con el fin de solubilizar e incorporar una suspensión de ingredientes insolubles en agua incluyen el propileno glicol, la glicerina, la solución de sorbitol y los similares. De manera adicional, una formulación líquida puede incluir vehículos tales como los agentes humectantes, los agentes emulsionantes y los de suspensión, los agentes endulzantes, los saborizantes, los colorantes, el perfume y los conservantes. Los ejemplos de agentes de suspensión útiles incluyen los alcoholes isostearyl etoxilados, los ésteres de sorbitán de sorbitol polioxietileno, la celulosa microcristalina, el meta hidróxido de aluminio, la bentonita, el agar-agar, el tragacanto y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral comprende alrededor del 50% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; Alrededor del 0,5% en peso a alrededor de 2,0 % en peso de alquil sulfato C₆₋₁₈ o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; alrededor del 6% en peso a alrededor del 20% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio; en donde él % de peso está basado en el peso seco

total de la forma de dosificación. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende alrededor del 80% en peso a alrededor del 90 % en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 1,0% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; alrededor del 6% en peso a alrededor del 10% en peso de hidroxipropilmetil celulosa; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio; en donde él % de peso está basado en el peso seco total de la forma de dosificación.

En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral es una tableta multicapa tal como una tableta bicapa donde la capa que contiene el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato comprende alrededor del 50 % en peso a alrededor del 90,0 % en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de C₆₋₁₈ de alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; alrededor del 6% en peso a alrededor del 20% en peso de hidroxipropilmetil celulosa; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio; en donde él % de peso se basa en el peso seco total de la composición de la capa. En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral es una tableta multicapa tal como una tableta bicapa donde la capa que contiene el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato comprende alrededor del 80% en peso a alrededor del 90-% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; Alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 1,0% en peso de C₆₋₁₈ de alquil sulfato o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; alrededor del 6% en peso a alrededor del 10% en peso de hidroxipropilmetil celulosa; y alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio; en donde él % de peso se basa en el peso seco total de la composición de la capa.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden ser en forma de tabletas. En ciertas realizaciones, en una tableta pueden estar comprimidos los gránulos y los vehículos opcionales utilizando las técnicas estándar y los equipos convencionales de producción de tabletas. Las técnicas y las composiciones para la fabricación de las tabletas (comprimidas y moldeadas), de las cápsulas (de gelatina dura y blanda) y para las píldoras con conocidas en la Técnica. Cuando los gránulos están incorporados en las tabletas, los gránulos pueden ser comprimidos de tal manera que no se rompan. Los disgregantes pueden estar incluidos en las tabletas de partículas de liberación controlada con el fin de facilitar la liberación y/o disolución de los gránulos desde la tableta después de la ingestión. Las formas de dosificación de tableta pueden ser de cualquier forma convenientes para la administración oral de un medicamento tales como esferoidal, el óvalo en forma de cubo o elipsoidales. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación son sistemas de la matriz en las que el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo están dispersados en una matriz que comprende por lo menos un compuesto modificante de la tasa de liberación. Los sistemas de matriz son bien conocidos en la Técnica. Las formas de dosificación de tableta también pueden ser tabletas bicapa en las que una primera capa consta de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como lauril sulfato de sodio y la segunda capa se compone de otro compuesto farmacéuticamente útil tal como un inhibidor de la decarboxilasa amino ácido L-aromático tal como la carbidopa, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa o una combinación de un inhibidor de decarboxilasa amino ácido L-aromático y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.

Los compuestos que modifican la tasa de liberación pueden retardar la liberación de una composición farmacéutica desde una forma de dosificación. Los ejemplos de compuestos que modifican la tasa de liberación incluyen, pero no se limitan a, los polímeros de liberación dependiente del pH, los polímeros de liberación independiente de pH, los polímeros hidrofílicos que tienen un alto grado de hinchamiento en contacto con el agua o con los medios acuosos, los polímeros que forman un gel al contacto con el agua o los medios acuosos, los polímeros que exhiben ambas características de hinchamiento y de gelificación en contacto con el agua o los medios acuosos, los compuestos grasos tales como las ceras y, los polímeros biodegradables.

Los ejemplos de los polímeros útiles que modifican la tasa de liberación dependientes del pH en las formas de dosificación de tableta proporcionados por la presente divulgación incluyen los polímeros y los copolímeros del ácido acrílico y del ácido metacrílico, los copolímeros de metacrilato de metilo, los metacrilatos de etoxietilo, el metacrilato de cianoetilo, el poli (ácido acrílico), el poli (ácido metacrílico), el copolímero alquilamida de ácido metacrílico, el poli (metil metacrilato), el poli metacrilato, los copolímeros de poli (metil metacrilato), poliacrilamida, copolímero de metacrilato amonioalquil, poli (anhídrido ácido metacrílico), los copolímeros de metacrilato de glicidil, los copolímeros de metacrilato amonio alquil y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, un polímero dependiente de pH puede ser un copolímero sintetizado de dietilaminoetil metacrilato y de otros ésteres metacrílicos neutrales, también conocidos como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilatos de polímero, comercialmente disponibles como Eudragit[®] (Rohm Pharma).

Los ejemplos de polímeros de liberación independiente de pH útiles en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación incluyen el copolímero de metacrilato amonio alquil tal como el Eudragit[®] RS y Eudragit[®] RL, que son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de los ácidos acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

Los ejemplos de polímeros hidrofílicos que modifican las tasa de liberación que presentan un alto grado de hinchazón útil las formas de dosificación de tabletas proporcionados por la presente divulgación la carboximetil celulosa de sodio de vinculación transversal, hidroxipropil celulosa de vinculación transversal, hidroxipropilmetil celulosa de peso molecular alto, la carboximetilamida, el co-polímero metacrilato divinil el benceno de potasio, el poli metilmetacrilato, la polivinilpirrolidona, los alcoholes de polivinilo de peso molecular alto, la metilcelulosa, los copolímeros de acetato de vinilo y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones de tabletas proporcionadas por la presente divulgación una composición que contiene el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende alrededor del 6% en peso a alrededor del 10% en peso de hidroxipropilmetil celulosa, en ciertas realizaciones, alrededor del 7% en peso a alrededor del 9% en peso de hidroxipropilmetil celulosa, en ciertas realizaciones, alrededor del 8% en peso de hidroxipropilmetil celulosa. En ciertas realizaciones, la hidroxipropilmetil celulosa contiene HPMC K100M.

Los ejemplos de polímeros de modificación de tasa que gelifican en contacto con el agua útiles en las formas de dosificación en tableta proporcionados por la presente divulgación incluyen la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilmetil celulosa de bajo peso molecular, los polivinilalcoholes de bajo peso molecular, los polioxietilenglicoles, la polivinilpirrolidona sin vinculación transversal, la goma xantana y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos de polímeros de modificación de tasa que exhiben ambas propiedades de hinchado y de gelificación útiles proporcionados por la presente divulgación incluyen la hidroxipropilmetil celulosa de viscosidad media y los polivinilalcoholes de viscosidad media.

En ciertas realizaciones, los compuestos que modifican la tasa de liberación útiles en formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación pueden ser escogidos de los ésteres de glicerilo tales como el monoestearato de glicerilo, el behenato de glicerilo, el palmito estearato de glicerilo, el lauroil macrogol glicérido, el estearoil macrogol glicérido y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Otros compuestos grasos y/o de cera que modifican la tasa de liberación incluyen el alcohol lauril, el alcohol miristil, el alcohol estearil, el alcohol cetil, el alcohol cetoestearil, el alcohol de palmitoil, la cera ouricury, el aceite vegetal hidrogenado, la cera de candelilla, la cera de esparto, el ácido esteárico, la cera de parafina, la cera de abejas, la glicocera, la cera de ricino, la cera de carnauba y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos de polímeros bioerosionables incluyen el colágeno, la gelatina, los alcoholes de polivinilo, los poliortoésteres, los poli acetilos, los poliortocarbonatos, las poliamidas, los poliaminoácidos, los poliésteres, los ácidos polilácticos, los ácidos poliglicólicos, los policarbohidratos, los poliortoésteres, los poliortocarbonatos, los poliacetilos, los polianhidridos, los polidehidropiranos, los polidioxinones y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Otros compuestos útiles que modifican la tasa de liberación pueden ser incorporados en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación incluyen los hidrocoloides tales como las gomas naturales o sintéticas, las sustancias a base de hidratos de carbono tales como la acacia, la goma tragacanto, la goma de la haba de langosta, la goma guar, el agar, la pectina, la carageenina, los alginatos solubles e insolubles, el carboxipolimetileno, la caseína, el zein, el óxido de polietileno, los copolímeros de anhídrido maleico/metil vinilo éter y las sustancias proteínicas tales como la gelatina.

La tasa de liberación de polímeros que modifican o compuestos puede ser utilizada sola o en combinación con uno o más polímeros modificadores de tasa de liberación o compuestos y/o puede ser un copolímero de más de un polímero modificador de una tasa de liberación.

Las formas de dosificación de tableta que comprenden un cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más compuestos que modifican la tasa de liberación pueden prepararse usando las técnicas estándar bien conocidas en la Técnica tales como la granulación húmeda de cizalladura alta, la granulación de lecho fluidizado, la granulación seca y la compresión directa. En la granulación húmeda, las cantidades específicas de medicamento y uno o más vehículos están mezclados utilizando una licuadora de polvo mecánica o mezcladora hasta uniforme. Un aglutinante líquido es añadido a la mezcla de polvo con el fin de facilitar la adherencia de las partículas de polvo. La masa húmeda es prensada a través de un tamiz con el fin de proporcionar gránulos los cuales son entonces secados. Los gránulos secos se pasan a través de una criba para reducir el tamaño de partícula. Un lubricante seco es añadido al granulado secado y la mezcla resultante comprimida en tabletas. En una granulación de lecho fluidizado, las partículas que comprenden un fármaco son suspendidas en una corriente de aire. Una solución que comprende un material granulado es rociada en la corriente de aire con la finalidad de recubrir las partículas. Después de secado y de la adición de los vehículos, el material granulado es comprimido en tabletas. En la granulación en seco, el fármaco y los vehículos tales como un aglutinante, un diluyente y/o un lubricante es mezclado y comprimido mediante la compactación por rodillos o golpeado. El material comprimido es tamizado a través de una criba de malla para proporcionar los gránulos. Pueden ser mezclados los vehículos adicionales con los gránulos y la mezcla comprimida en tabletas. Las tabletas también pueden formarse mediante la compresión directa

de compuestos que tienen propiedades co adhesivas suficientes.

Los sistemas de matriz en los cuales el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es dispersado en una matriz que comprende por lo menos un compuesto que modifica la tasa de una liberación puede ser preparado por el mezclado en seco de un polímero modificador de liberación, el relleno, el cristalino ((2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y los vehículos seguidos por la granulación de la mezcla utilizando un alcohol hasta obtener la granulación adecuada. La granulación puede conseguida mediante los métodos conocidos en la Técnica. Los gránulos húmedos pueden ser secados en un secador de lecho fluidizado, tamizado y molido a un tamaño apropiado. Los agentes lubricantes pueden ser mezclados con la granulación seca para obtener una formulación final. En ciertas realizaciones, tales formulaciones pueden ser comprimidas en formas de dosificación de tableta por los métodos bien conocidos en la Técnica.

En ciertas realizaciones, la cantidad de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato en formas de dosificación en tableta se extiende de alrededor de 1 mg a aproximadamente 400 mg, en algunas realizaciones, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 200 mg y en ciertas realizaciones, desde alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg. La cantidad de levodopa en una dosis del compuesto cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato corresponde a la masa equivalente en peso de la levodopa en la forma de dosificación. Para referencia, 1,00 mg de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato contiene alrededor de 0,43 mg de levodopa. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación de tableta pueden comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato. En ciertas realizaciones en las cuales las formas de dosificación de tableta comprenden menos que una cantidad terapéuticamente efectiva de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, pueden ser administradas múltiples formas de dosificación de tableta a un paciente de manera simultánea o durante un período de tiempo con el fin de proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato.

De manera adicional al cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y a un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las formas de dosificación de tableta pueden también comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables tales como los surfactantes, los lubricantes, los aglutinantes, los diluyentes, los anti adherentes, los fluidificantes, los tampones, los colorantes, los agentes humectantes, los agentes emulsionantes, los agentes tamponizadores de pH, los agentes estabilizantes, los agentes espesantes, los disgregantes y los agentes colorantes.

Los diluyentes o los rellenos, pueden ser añadidos con la intención de aumentar la masa para dotar a las formas de dosificación de un tamaño práctico para la compresión. Los ejemplos de diluyentes útiles en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación incluyen el fosfato de calcio dibásico, el fosfato de calcio dibásico dihidratado, el sulfato de calcio, el fosfato dicalcico, el fosfato tricálcico, la lactosa, la celulosa incluyendo la celulosa microcristalina, el caolín, el manitol, el cloruro de sodio, el almidón seco, el almidón pregelatinizado, el azúcar compresible, el manitol tal como el Pearlitol[®] 100SD y el Perlitol[®] 50 C y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, es seleccionado un diluyente de fosfato de calcio dibásico y de celulosa microcristalina. Los rellenos pueden ser insolubles en agua, solubles en agua o las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de rellenos insolubles de agua útiles incluyen el dióxido de silicio, el dióxido de titanio, el talco, la alúmina, el almidón, el caolín, el potasio polacrilin, la celulosa en polvo, la celulosa microcristalina, la sílice ahumada, el monoestearato de glicerilo, el estearato de magnesio, el estearato de calcio, la sílice coloidal, la sílice micronizada, el trisilicato de magnesio, el yeso y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de rellenos solubles en agua incluyen los azúcares solubles en agua y los alcoholes de azúcar, tales como la lactosa, la glucosa, la fructosa, la sacarosa, la manosa, la dextrosa, la galactosa, los alcoholes de azúcar correspondientes y otros alcoholes de azúcar, tales como el manitol, el sorbitol, el xilitol y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación consta de celulosa microcristalina tal como Avicel[®] MCC PH200 (FMC Biopolymer, Newark DE). En ciertas realizaciones en donde el diluyente es celulosa microcristalina, una forma de dosificación de tableta puede comprender una cantidad de diluyente que oscila desde alrededor de 1 % peso/peso alrededor de 60 % peso/peso.

Los fluidificantes pueden ser incluidos en las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación con el fin de reducir los efectos de pegado durante el procesado, la formación de la película y/o el secado. Los ejemplos de fluidificantes útiles incluyen el talco, el estearato de magnesio, el monoestearato de glicerol, el dióxido de silicio coloidal, el dióxido de silicio precipitado, el dióxido de silicio ahumado y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, un fluidificante es el dióxido de silicio coloidal. Las formas de dosificación pueden comprender menos del 2% peso/peso de un fluidificante y en ciertas realizaciones, menos de 1 % peso/peso de un fluidificante.

Los agentes aglutinantes pueden estar incluidos en las formas de dosificación con la intención de facilitar la adherencia de los componentes. Los ejemplos de agentes aglutinantes útiles en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación incluyen el ftalato de acetato de polivinilo, las melazas, la

metilcelulosa, la carboximetil celulosa, la celulosa microcristalina, la hidroxipropilmetil celulosa, la polivinil pirrolidona y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones proporcionadas por la presente divulgación, un aglutinante es la celulosa microcristalina tal como Avicel[®] MCC PH200 (FMC Biopolymers, Newark, DE). En ciertas realizaciones, el aglutinante es hidroxipropilmetil celulosa tal como Methocel[™] HPMC K4, Methocel[™] HPMC K15M, Methocel[™] HPMC K100M, Methocel[™] HPMC E4M o las combinaciones de los mismos (Dow Chemical, Midland, MI).

Los lubricantes y los anti adherentes pueden estar incluidos en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación con el fin de ayudar en el proceso. Los ejemplos de lubricantes y/o anti adherentes útiles en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación incluyen el estearato de calcio, el behenato glicerilo, el monoestearato de glicerilo, el estearato de magnesio, el aceite mineral, el polietilenglicol, el fumarato estearil del sodio, el lauril sulfato de sodio, el dodecil sulfato de sodio, el ácido esteárico, el talco, el aceite hidrogenado vegetal, el estearato de zinc y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, un lubricante es el monostearato de glicerilo. En ciertas realizaciones, un lubricante es estearato de magnesio tal como el estearato de magnesio NF, EP Hyqual[®], de fuente vegetal (Mallinckrodt). Las formas de dosificación pueden comprender una cantidad de lubricante y/o antiadherente que varía desde alrededor de 0,1 % peso/peso a alrededor de 5 % peso/peso, en ciertas realizaciones de alrededor de 0,1 % peso/peso a alrededor de 2 % peso/peso y en ciertas realizaciones, desde alrededor de 0,1 % peso/peso a alrededor de 1 % peso/peso.

Los ejemplos de surfactantes útiles en las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente de divulgación incluyen los surfactantes aniónicos aceptables farmacéuticamente, los surfactantes catiónicos, los surfactantes zwitteriónicos, los surfactantes anfotéricos (amfifático/anfifílico), los surfactantes no iónicos, los ésteres o éteres de polietilenglicol y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos útiles farmacéuticamente aceptables de surfactantes aniónicos incluyen los carboxilatos alquil monovalentes, los acil lactilatos, los carboxilatos alquil éter, los sarcosinatos N-acil, los carbonatos alquil polivalente, los glutamatos N-acil, los ácidos grasos polipeptido condensados, los ésteres del ácido sulfúrico, los alquil sulfatos como el lauril sulfato del sodio y el dodecil sulfato de sodio, los sulfatos etoxilado alquil, los sulfonatos de ester vinculado tales como el docusato sódico y el dioctil succinato de sodio, los sulfonatos alfa olefina, los alcoholes etoxilados fosfatados y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos útiles farmacéuticamente aceptables de surfactantes catiónicos incluyen las sales cuaternarias de amonio monoalquil, los compuestos de amonio cuaternario dialquil, las amidoaminas y las aminimidadas. Los ejemplos útiles farmacéuticamente aceptables de los surfactantes anfotéricos incluyen las N-sustituidas alquil amidas, las N-alquil betainas, las sulfobetainas y los N-alquil-6-aminopropionatos. Los ejemplos de ésteres o éteres de polietilenglicol útiles farmacéuticamente incluyen el aceite de ricino polietoxilado, el aceite de ricino hidrogenado polietoxilado y el aceite de ricino hidrogenado. En ciertas realizaciones, un surfactante es el lauril sulfato de sodio. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden comprender menos que alrededor de 3 % peso/peso de un surfactante y en ciertas realizaciones, menos que alrededor de 2 % peso/peso de un surfactante. En ciertas realizaciones, un surfactante es un surfactante no iónico. En ciertas realizaciones, un surfactante es un copolímero bloque de óxido de etileno y de óxido de propileno.

Los disgregantes pueden estar incluidos en una formulación de tableta con el fin de causar que una tableta pueda romperse, por ejemplo, por expansión de un disgregante cuando se expone al agua. Los ejemplos de disgregantes útiles incluyen las sustancias hinchables con el agua tal como la hidroxipropil celulosa sustituida-baja, la carboximetil celulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio), el glicolato de almidón de sodio, la carboximetil celulosa de sodio, el carboximetil almidón de sodio, las resinas de intercambio iónico, la celulosa microcristalina, la pirrolidona polivinilo reticulado tal como la povidona, la crospovidona y la Poliplasdone XL-10, los almidones y el almidón pregelatinizado, la caseína formalina, el ácido algínico, ciertos silicatos complejos y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender además uno o más recubrimientos, los cuales pueden cubrir parcialmente o totalmente las tabletas. Mientras que algunos recubrimientos pueden ser aplicados para modificar o afectar la liberación de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato desde una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal, otros pueden no tener tal tipo de efecto. Por ejemplo, uno o más recubrimientos adicionales pueden ser para la protección física, las consideraciones estéticas, la facilidad al tragar, la identificación y/o con el fin de facilitar aun más el procesamiento de las partículas. Los recubrimientos pueden ser impermeables a la humedad o permeables a la humedad. Los recubrimientos exteriores de tabletas permeables a la humedad pueden ser útiles para mantener el bajo contenido de humedad en la forma de dosificación que está empaquetada en presencia de un desecante y puede mejorar, por ejemplo, la estabilidad del almacenamiento de una forma de dosificación. Los ejemplos de materiales útiles en los recubrimientos para la protección física incluye los materiales permeables o solubles tales como la hidroxipropil metilcelulosa, la hidroxipropil celulosa, la etilcelulosa hidroxipropil y la goma xantana. Los ejemplos de materiales útiles en los revestimientos exteriores de tableta con el fin de facilitar adicionalmente el procesamiento incluyen el talco, la sílice coloidal, el alcohol polivinílico, el dióxido de titanio, la sílice micronizada, la sílice ahumada, el monoestearato de glicerol, el trisilicato de magnesio y el estearato de magnesio. Un recubrimiento exterior de una tableta puede además incluir uno o más vehículos tales como los plastificantes, los aglutinantes, los rellenos, los lubricantes, los ayudantes de compresión y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los uno o más recubrimientos adicionales pueden comprender un solo material o una combinación de más de un material

incluyendo cualquiera de aquellos divulgados en el presente documento. Estos recubrimientos adicionales pueden ser aplicados a las formas de dosificación de tableta mediante los métodos conocidos por los expertos en la Técnica.

5 Está generalmente aceptado que las tabletas comercialmente aceptables tienen una friabilidad de menos de alrededor del 1% en peso determinada de acuerdo la prueba USP N° 1216. En ciertas realizaciones, las tabletas proporcionadas por la presente divulgación tienen una friabilidad de menos de alrededor del 1% de peso, en ciertas realizaciones, menos de alrededor del 0,5% de peso, en ciertas realizaciones, menos de alrededor del 0,3% en peso y en ciertas realizaciones, menos de alrededor del 0,2% de peso.

10 En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación están sustancialmente libres de productos laterales de lactama formados por la ciclización intramolecular del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y/o levodopa. Las formas de dosificación pueden ser estables al almacenamiento prolongado, tal como por ejemplo, más de un año, sin formación sustancial de lactama tal como menos que 0,5% de lactama en peso, menos que 0,2% de lactama en peso o menos que 0,1% de lactama en peso.

15 Las formas de dosificación de liberación sostenida que contienen el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que exhiben una biodisponibilidad oral mejorada tal como la levodopa en comparación con la biodisponibilidad oral de la levodopa cuando es administrada en una forma de dosificación equivalente de la levodopa y/o racemato. La biodisponibilidad oral mejorada del pro fármaco de levodopa se cree que es debido a la absorción eficiente del pro fármaco de levodopa a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, *vía* mecanismos de transporte activos y/o pasivos. Las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación ofrecen la liberación de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato desde la forma de dosificación durante el paso de la forma de dosificación a lo largo del tracto gastrointestinal.

20 Después de la administración oral a un paciente, las formas de dosificación de tableta de liberación sostenida proporcionadas por la presente divulgación proporcionan levodopa en la circulación sistémica de un paciente. El cristalino ((2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato puede ser absorbido desde el tracto gastrointestinal y entrar en la circulación sistémica donde la promoiety es escindida para liberar la levodopa. La promoiety puede ser escindida desde el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, para liberar la levodopa en el tracto gastrointestinal siguiendo lo cual la levodopa puede ser absorbida en la circulación sistémica. La promoiety de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, puede ser escindida tanto químicamente y/o enzimáticamente. Por ejemplo, una o más enzimas, tales como las esterasas, presentes en el lumen intestinal, en el tejido intestinal, en la sangre, en el hígado, en el cerebro o en cualquier otro tejido conveniente de un mamífero puede/n escindir enzimáticamente la promoiety del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato.

30 Cuando es administrada por *vía* oral a un paciente, es decir, cuando un paciente traga la forma de dosificación proporcionada por la presente divulgación, una concentración terapéuticamente efectiva sostenida de levodopa en la sangre del paciente dura un periodo continuo de tiempo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden proporcionar una concentración de levodopa en la sangre de un paciente que es mayor que una concentración mínima terapéuticamente efectiva y menor que una concentración mínima adversa de levodopa en la sangre del paciente. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación proporcionan las concentraciones terapéuticamente eficaces de levodopa en la sangre de un paciente durante un período continuo de tiempo sin exceder la concentración mínima adversa de la levodopa. En ciertas realizaciones, la concentración de levodopa en la sangre de un paciente no supera una concentración mínima adversa en cualquier momento después de que la forma de dosificación es administrada por *vía* oral al paciente. Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación pueden proporcionar una concentración terapéuticamente efectiva de levodopa en la sangre de un paciente durante un período continuo de tiempo mientras se reducen o eliminan los efectos adversos asociados a los medicamentos con las concentraciones altas de levodopa en la sangre, por ejemplo, en concentraciones superiores a la concentración adversa mínima, observada después de una dosis oral de las formas de dosificación de la levodopa. La biodisponibilidad alta de levodopa obtenible utilizando formas de dosificación que comprenden el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede facilitar el uso de una masa menor equivalente de levodopa en una dosis para lograr una concentración terapéuticamente efectiva sostenida de levodopa en la sangre de un paciente en comparación con la cantidad de levodopa en una forma de dosis oral de levodopa que comprende levodopa.

35 40 45 50 55 60 65 Las formas de dosificación de tableta proporcionadas por la presente divulgación son capaces de proporcionar una concentración continua terapéuticamente efectiva de levodopa en la sangre de un paciente después de la administración oral. Por ejemplo, las formas de dosificación pueden proporcionar una concentración sostenida terapéuticamente efectiva de levodopa en la sangre de un paciente durante un periodo continuo de tiempo seleccionado de por lo menos alrededor de 4 horas, de por lo menos alrededor de 8 horas, de por lo menos alrededor de 12 horas, de por lo menos alrededor de 16 horas, de por lo menos alrededor de 20 horas o de por lo

menos alrededor de 24 horas, después de la administración oral a un paciente. En ciertas realizaciones, la concentración de levodopa en la sangre de un paciente no excederá una concentración adversa mínima en cualquier momento después de que la forma de dosificación sea administrada por vía oral al paciente, es decir, no alcanzará una concentración que cause efectos adversos en el paciente en concreto. Una concentración terapéuticamente efectiva de la levodopa en la sangre de un paciente puede variar desde alrededor de 1 µg/mL a alrededor de 100 µg/mL, desde alrededor de 1 µg/mL a alrededor de 50 µg/mL y en ciertas realizaciones, desde alrededor de 1 µg/mL a alrededor de 10 µg/mL.

El perfil fármaco cinético de la concentración de levodopa en la sangre o en el plasma puede estar caracterizado por una relación C_{max}/C_4 , una relación menor de levodopa C_{max}/C_2 (donde C_{max} se refiere a la concentración máxima de levodopa después de la administración y C_2 y C_4 se refieren a la concentración de levodopa a las 2 horas y a las 4 horas después de la administración, respectivamente) y/o una C_{max}/dosis inferior, en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata de la levodopa, a otras ciertas formulaciones controladas de liberación oral que comprenden levodopa que proporcionan una similar AUC_{inf} levodopa en sangre. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral proporcionadas por la presente divulgación proporcionan un valor de levodopa C_4/C_2 después de la administración oral a unos monos, igual o mayor que alrededor de 0,25, igual o mayor que alrededor de 0,5 y en ciertas realizaciones, igual o mayor de alrededor de 1,0.

Puede ser desarrollado un régimen de dosificación que emplea la administración oral de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación con el fin de mantener una concentración de levodopa en la sangre de un paciente, que sea mayor a una concentración mínima terapéuticamente efectiva y menor que una concentración mínima adversa durante un período prolongado de tiempo. En ciertas realizaciones, una concentración terapéuticamente efectiva mínima de levodopa puede variar desde alrededor de 1 µg/mL a alrededor de 100 µg/mL, desde alrededor de 1 µg/mL a alrededor de 50 µg/mL y en ciertas realizaciones, desde alrededor de 1 µg/mL a alrededor de 10 µg/mL. Una concentración terapéutica mínima y una concentración mínima adversa dependerán de una serie de factores tales como la enfermedad que está siendo tratada, la severidad de la enfermedad, el resultado clínico deseado, la condición del paciente que está siendo tratado y así sucesivamente. Tales regímenes pueden emplear una dosificación repetida de una o más formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación. Un intervalo apropiado de dosificación puede depender, por ejemplo, de la cantidad de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, contenida en la forma de dosificación, de la composición de la forma de dosificación, de las características de liberación del pre medicamento de levodopa desde la forma de dosificación, de la enfermedad que está siendo tratada, de la condición del paciente, de los posibles efectos adversos y del juicio del médico que lo está prescribiendo. Los regímenes de las dosificaciones pueden incluir la administración repetida de la misma forma de dosificación en cada intervalo o las diferentes formas de dosificación en intervalos diferentes. Por ejemplo, un régimen de dosificación de dos veces al día puede incluir la administración de una primera forma de la dosis en la mañana y una segunda forma de dosificación en la noche.

Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación incluyen las formas de dosificación que son bioequivalentes a las formas de dosificación divulgadas en el presente documento, en ambos términos de tasa y de grado de absorción, por ejemplo tal y como está definido por la U.S. Food and Drug Administration y explicado en "Guidance for Industry - Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products" (2003). El término bioequivalencia se refiere a la equivalencia de la tasa y el grado de absorción de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato, después de la administración de dosis iguales de levodopa o de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato a un paciente. Tal y como está utilizado en este documento, dos perfiles fármaco cinéticos son bioequivalentes si el 90% de intervalo de confianza para el ratio de la respuesta media de los dos perfiles está dentro de los límites de 0,8 y 1,25. La respuesta media incluye por lo menos uno de los parámetros característicos de un perfil tal como el C_{max} , el T_{max} y el AUC.

En ciertas realizaciones, una dosis única de tableta de las formas de dosificación oral proporcionada por las presente divulgación proporciona las concentraciones en sangre de levodopa en la sangre tal y como está mostrado en la Tabla 3, Tabla 4, **Figura 4** y **Figura 5**. En ciertas realizaciones, la administración oral de una tableta ó tabletas SR4 ó SR5 para (12) sujetos humanos adultos sanos alimentados con una dosis total de pro fármaco de levodopa de 360 mg (208 mg equivalentes de levodopa) proporciona un perfil fármaco cinético de levodopa medio en sangre caracterizado por un C_{max} de alrededor de $0,8 \pm 0,3$ µg/mL; un T_{max} de alrededor de $4,5 \pm 1,1$ horas; un C_8 de alrededor de $0,38 \pm 0,15$ µg/mL; un $T_{1,2}$ de alrededor de $2,5 \pm 0,9$ horas; y un AUC_{inf} de alrededor de $5,2 \pm 1,5$ µg·hr/mL. En ciertas realizaciones, la administración oral de tableta o tabletas SR4 ó SR5 o para una dosis total de pro fármaco de levodopa de 360 mg (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos adultos humanos sanos en ayunas, proporciona un perfil fármaco cinético de levodopa promedio en sangre caracterizado por un C_{max} de alrededor de $0,73 \pm 0,18$ µg/mL; un T_{max} de alrededor de $2,3 \pm 1,1$ horas; un C_8 de alrededor de $0,15 \pm 0,08$ µg/mL; un $T_{1/2}$ de alrededor de $2,7 \pm 0,6$ horas; y un AUC_{inf} de alrededor de $3,8 \pm 0,9$ µg·hr/mL.

En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta o tabletas SR5 para una dosis total de levodopa de 360 mg (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos alimentados proporciona un perfil promedio fármaco cinético de sangre de levodopa donde C_1 es alrededor de 0,14 µg /mL, C_2 es alrededor de 0,33 µg /mL, C_4 es alrededor de 0,56 µg /mL, C_6 es alrededor de 0,55 µg /mL, C_8 es alrededor de 0,34 µg /mL y C_{12} es

alrededor de 0,13 µg/mL.

5 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR5 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos alimentados proporciona un perfil promedio fármaco cinético en sangre de levodopa donde C₁ es de 0,12 µg/mL, a alrededor del 0,18 µg/mL; C₂ es desde alrededor de 0,26 µg/mL a alrededor de 0,41 µg/mL; C₄ es de alrededor de 0,45 µg/mL a alrededor de 0,70 µg/mL; C₆ es de alrededor de 0,44 µg/mL a alrededor de 0,69 µg/mL; C₈ es de alrededor de 0,28 µg/mL a alrededor de 0,43 µg/mL; y C₁₂ es de alrededor de 0,10 µg/mL a alrededor de 0,16 µg/mL.

10 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR4 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos alimentados proporciona un perfil promedio fármaco cinético en sangre de levodopa donde C₁ es de alrededor de 0,18 µg/mL, C₂ es de alrededor de 0,36 µg/mL, C₄ es de alrededor de 0,65 µg/mL, C₆ es de alrededor de 0,57 µg/mL, C₈ es de alrededor de 0,38 µg/mL y C₁₂ es de alrededor de 0,09 µg/mL, donde C₁, C₂, C₄, C₆, C₈ y C₁₂ son las concentraciones en la sangre a 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis, respectivamente.

20 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR4 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos alimentados proporciona un perfil promedio fármaco cinético en sangre de levodopa donde C₁ es de alrededor de 0,14 µg/mL, a alrededor de 0,23 µg/mL; C₂ es de alrededor de 0,28 µg/mL a alrededor de 0,44 mg/ml; C₄ es de alrededor de 0,52 µg/mL a alrededor de 0,81 µg/mL; C₆ es de alrededor de 0,46 µg/mL a alrededor de 0,72 µg/mL; C₈ es de alrededor de 0,31 µg/mL a alrededor de 0,48 µg/mL; y C₁₂ a alrededor de 0,07 µg/mL a alrededor de 0,11 µg/mL.

25 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR5 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos en ayunas proporciona un perfil promedio fármaco cinético en sangre de levodopa donde C₁ es de alrededor de 0,39 µg/mL, C₂ es de alrededor de 0,54 µg/mL, C₄ es de alrededor de 0,54 µg/mL, C₆ es de alrededor de 0,31 µg/mL, C₈ es de alrededor de 0,16 µg/mL, y C₁₂ es de alrededor de 0,05 µg/mL.

30 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR5 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos en ayunas proporciona un perfil promedio fármaco cinético en sangre de levodopa donde C₁ es de alrededor de 0,31 µg/mL, a alrededor de 0,48 µg/mL; C₂ es de alrededor de 0,43 µg/mL a alrededor de 0,68 µg/mL; C₄ es de alrededor de 0,43 µg/mL a alrededor de 0,68 µg/mL; C₆ es de alrededor de 0,25 µg/mL a alrededor de 0,39 µg/mL; C₈ es de alrededor de 0,13 µg/mL a alrededor de 0,21 µg/mL; y C₁₂ es de alrededor de 0,04 µg/mL a alrededor de 0,06 µg/mL.

40 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR4 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos en ayunas proporciona un perfil promedio fármaco cinético en sangre de levodopa donde C₁ es de alrededor de 0,62 µg/mL, C₂ es de alrededor de 0,69 µg/mL, C₄ es de alrededor de 0,50 µg/mL, C₆ es de alrededor de 0,24 µg/mL, C₈ es de alrededor de 0,14 µg/mL, y C₁₂ es de alrededor de 0,04 µg/mL.

45 En ciertas realizaciones, la administración oral de una/s tableta ó tabletas de SR4 para una dosis total de 360 mg de pro medicamento de levodopa (208 mg equivalentes de levodopa) a (12) sujetos humanos adultos sanos en ayunas proporciona un perfil promedio farmacocinético en sangre de levodopa donde C₁ es de alrededor de 0,50 µg/mL a alrededor de 0,78 µg/mL; C₂ es de alrededor de 0,55 µg/mL a alrededor de 0,86 µg/mL; C₄ es de alrededor de 0,40 µg/mL a alrededor de 0,63 µg/mL; C₆ es de alrededor de 0,19 µg/mL alrededor de 0,30 µg/mL; C₈ es de alrededor de 0,11 µg/mL, a alrededor de 0,17 µg/mL; y C₁₂ es de alrededor de 0,03 µg/mL a alrededor de 0,05 µg/mL.

50 Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación pueden caracterizarse, en parte, por su perfil de disolución *in vitro*. Los métodos para la determinación de los perfiles de disolución de las formas de dosificación son bien conocidos por los expertos en la Técnica farmacéutica. Pueden utilizarse las metodologías estándar establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos (U.S. Pharmacopeia). Por ejemplo, un perfil de disolución puede ser medido tanto por el Tipo I de Aparato (cestas) de la Farmacopea de los Estados Unidos o bien por el Tipo II de Aparato de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas).

60 Utilizando este último método los perfiles de disolución o, de liberación, de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación pueden ser determinados mediante la inmersión de las formas de dosificación en 0,1 N HCl, de pH 1,2, pH 5, u otros pH y a una temperatura de 37° C y el medio de disolución agitado a 50 rpm (USP, Tipo II). Las muestras pueden ser retiradas del medio de disolución a intervalos y determinados el contenido de (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihroxifenil) propanoato mesilato y de los otros compuestos en el medio de disolución utilizando fase invertida de HPLC.

65 En ciertas realizaciones, la liberación de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihroxifenil) propanoato mesilato desde las tabletas que contienen cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-

dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como lauril sulfato de sodio muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl 0,1 N, con un pH 1,2 y 37 ° C agitado a 50 rpm (USP, Tipo II) en el que alrededor del 37% a alrededor del 47% del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 2,5 horas; de alrededor del 54% a alrededor del 64% del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor del 5 horas; de alrededor del 79% a alrededor del 89% de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 10 horas; y de alrededor del 90% a alrededor del 100% de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 15 horas. En ciertas realizaciones, la liberación de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato de las tabletas que contienen el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el lauril sulfato de sodio muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl de 0,1 N, con un pH 1,2 y 37 ° C agitado a 50 rpm (USP Tipo II) en el cual alrededor de 42% del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 2,5 horas; de alrededor del 59% del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 5 horas; desde alrededor del 84% de pro fármaco de levodopa es liberado dentro de alrededor de 10 horas; y alrededor del 95% de pro fármaco de levodopa es liberado dentro de alrededor de 15 horas. En ciertas realizaciones, la liberación de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato desde las tabletas que comprenden cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el lauril sulfato de sodio muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl de 0,1 N, con un pH 1,2 y 37 ° C agitado a 50 rpm, libera alrededor de un 28% a alrededor de 58% de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato dentro de alrededor de 2 horas, alrededor del 40% a alrededor del 70% dentro de alrededor de 4 horas, alrededor del 67% a alrededor de 97% dentro de alrededor de 9 horas y mayor que alrededor del 80% dentro de alrededor de 18 horas.

En ciertas realizaciones, el perfil de disolución es sustancialmente tal y como se muestra en la figura 1.

En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral de es una forma de dosificación de tableta bicapa que comprende una primera capa que consta de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda capa compuesta por carbidopa. En ciertas realizaciones de una tableta bicapa, la primera capa contiene desde alrededor del 70% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, en ciertas realizaciones desde alrededor del 85% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino ((2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y en ciertas realizaciones desde alrededor del 88-% peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato. En ciertas realizaciones de una tableta bicapa, la primera capa se compone de alrededor de 0,5% en peso a alrededor del 3% de peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio, en ciertas realizaciones alrededor del 0,7-% en peso a alrededor del 1.1% de peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio y en ciertas realizaciones de alrededor del 0,9% en peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio. En ciertas realizaciones de una tableta bicapa, la primera capa comprende desde alrededor del 70% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y desde alrededor del 0,5 % en peso a alrededor del 3% de peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio y en ciertas realizaciones, desde alrededor del 85% en peso a alrededor del 90 % en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y de alrededor del 0,7% en peso a alrededor del 1,1% en peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio. En ciertas realizaciones de una forma de dosificación de tableta bicapa, la segunda capa comprende desde alrededor del 15% en peso a alrededor del 30% en peso de carbidopa, en ciertas realizaciones desde alrededor del 15 % en peso a alrededor del 25 % en peso de carbidopa y en ciertas realizaciones, alrededor del 20% en peso de carbidopa. En ciertas realizaciones de una tableta bicapa, la primera capa comprende desde alrededor del 70% en peso a alrededor del 90% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y desde alrededor del 0,5 % de peso a alrededor del 3% de peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como lauril sulfato de sodio y la segunda capa se compone de alrededor del 15% en peso a alrededor del 30% en peso de carbidopa; y en ciertas realizaciones, desde alrededor del 85% en peso a alrededor del 90 % en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y desde alrededor del 0,7% en peso a alrededor del 1.1% en peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como lauril sulfato de sodio y la segunda capa se compone de alrededor del 15 % en peso a alrededor del 25 % en peso de carbidopa. En ciertas de las realizaciones anteriores, la primera capa se compone de gránulos en donde los gránulos comprenden alrededor del 90 % en peso a alrededor del 99 % en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y alrededor del 0,5 % en peso a alrededor de 2% en peso de un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el % de peso está basado en el peso en seco total de los gránulos. En ciertas realizaciones de una tableta bicapa, la

segunda capa comprende una formulación de liberación inmediata de carbidopa.

5 En ciertas realizaciones de una forma de dosificación de tableta bicapa, la liberación de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, de las tabletas bicapa muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl de 0,1 N, con un pH 1,2 ó pH 5,0 y 37 ° C agitado a 50 rpm (USP, en Tipo II) el cual desde alrededor de 34% en peso a alrededor de 50% en peso de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 2 horas, alrededor del 55% en peso al alrededor del 75% en peso dentro de alrededor de 4 horas, de alrededor del 71% en peso a alrededor del 91% en peso dentro de alrededor de 6 horas, alrededor del 86% en peso a alrededor del 100% en peso dentro de
10 alrededor de 9 horas. En ciertas realizaciones de una forma de dosificación de tableta bicapa, la liberación de (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, de las tabletas bicapa muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl de 0,1 N, con un pH 1,2 ó pH 5,0 y 37 ° C agitado a 50 rpm (USP, en Tipo II) el cual desde alrededor del 38% a alrededor del 46% de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 2 horas, alrededor de 60% a alrededor de 70%
15 dentro de unas 4 horas, alrededor de 76% a alrededor de 86% dentro de 6 horas y alrededor de 91% a alrededor de 100% dentro de unas 9 horas. En ciertas realizaciones una forma de dosificación de tableta bicapa, la liberación de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato de las tabletas bicapa muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl de 0,1 N, con un pH 1,2 ó pH 5,0 y 37 ° C agitado a 50 rpm (USP, en Tipo II) el cual desde alrededor del 42% del cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 2 horas, alrededor del 65% dentro de unas 4 horas, alrededor del 81% en cerca de 6 horas y alrededor del 96% dentro de alrededor de 9 horas. 19. En ciertas realizaciones de una forma de dosificación de una tableta bicapa, la liberación de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato de las tabletas bicapa muestra un perfil de disolución *in vitro* en HCl de 0,1 N, con un pH 1,2 ó pH 5,0 y 37 ° C agitado a 50 rpm (USP, en Tipo II) el cual desde alrededor de 28% a alrededor de 58% de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es liberado dentro de alrededor de 2 horas, alrededor del 50% a alrededor de 80% dentro de unas 4 horas, and mayor que alrededor del 80% dentro de alrededor de 12 horas.

20 En ciertas realizaciones, el perfil de disolución de una tableta bicapa es sustancialmente tal y como se muestra en la figura 6.
30

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación de tableta bicapa exhiben un perfil de liberación similar a cualquiera de los perfiles descritos en el Ejemplo 8 ejemplo 10, **Figura 4, Figura 7, Figura 8 y Figura 9.**

35 En ciertas realizaciones, una forma de dosificación de tableta proporcionada por la presente divulgación muestra un perfil de disolución que es equivalente a cualquiera de los perfiles de disolución divulgados en el presente documento. De acuerdo con el documento "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms – Guide for Industry", de la FDA-CDER, de Agosto de 1997, los perfiles de disolución pueden ser considerados similares basados en un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2). Para que los perfiles de disolución sean
40 considerados similares, los valores de f_1 deben estar cerca de 0 y los valores de f_2 deben estar cerca de 100. De manera general, los valores f_1 hasta 15 (0-15) y los valores f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o la equivalencia de dos perfiles de disolución. Los procedimientos para calcular f_1 y f_2 están descritos en la referencia anterior. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral de tableta proporcionadas por la presente divulgación proporcionan muestra un perfil de disolución que cuando es comparados con cualquiera de los perfiles de disolución anteriores o cualquiera de los perfiles de disolución presentados en la **Figura 1, Figura 4, Figura 7, Figura 8, ó Figura 9** produce un factor de diferencia f_1 menor de 15 y un factor de similitud f_2 desde 50 a 100.
45

El cristalino ((2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es un precursor a la levodopa, que es un precursor de la dopamina. De esta manera, el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y las formas de dosificación oral que contienen cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio proporcionadas por la presente divulgación pueden ser administradas a los pacientes que sufren de cualquier enfermedad o trastorno en las que el fármaco principal, levodopa o dopamina, es conocido o se cree que lo es o que sea descubierto de ahora en adelante para ser terapéuticamente efectivo. Las indicaciones para las cuales ha sido prescrito la levodopa, por ello para las cuales las formas de dosificación de la presente divulgación también son efectivas, incluyen la enfermedad de Parkinson, la depresión, el trastorno por déficit de atención, la esquizofrenia, la depresión maniaca, los trastornos de deterioro cognitivo, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos del movimiento periódico de las extremidades, la discinesia tardía, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, la hipertensión, los trastornos por adicción, la insuficiencia cardíaca congestiva o la somnolencia diurna excesiva.
50
55
60

En los métodos terapéuticos proporcionados por la divulgación presente, una cantidad terapéuticamente efectiva de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato pueda ser administrada a los pacientes que sufren de una enfermedad tal como la enfermedad de Parkinson, la depresión, el trastorno por déficit de atención, la esquizofrenia, la depresión maniaca, los trastornos de deterioro cognitivo, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos del movimiento periódico de las extremidades, la discinesia tardía, la enfermedad de
65

Huntington, el síndrome de Tourette, la hipertensión, los trastornos adictivos, la insuficiencia cardíaca congestiva o la somnolencia diurna excesiva.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta a alrededor del 1% de la población mayor de 55 años de edad. La manifestación patológica de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de Substantia Nigra y la presencia de inclusiones intracitoplásmicas, llamados cuerpos de Lewy, formados principalmente por α -sinucleína y ubiquitina. Los principales síntomas de la EP son el temblor, la bradicinesia, la hipocinesia y los disturbios del equilibrio y de la coordinación. La terapia de reemplazo de la dopamina puede aliviar los síntomas de la EP, sin embargo conforme avanza la enfermedad, los efectos laterales debidos a los medicamentos emergen así como los síntomas de discapacidad que no responden al tratamiento. Aunque la causa de la EP es desconocida, la pérdida de las células dopaminérgicas ha sido asociada con varios mecanismos de daño celular incluyendo la excitotoxicidad, la homeostasis del calcio perturbada, la inflamación, la apoptosis, el metabolismo de la energía de la angustia y la agregación de proteínas. Debido a que los pacientes con EP tienen una vida útil normal, tienen que soportar los síntomas paralizantes durante muchos años, impactando severamente su calidad de vida. Por lo tanto, se necesita una terapia de neuro protectores que pueda detener o reducir la pérdida continua de neuronas dopaminérgicas.

La enfermedad de Parkinson es un síndrome clínico que comprende la bradicinesia (lentitud y pobreza de movimiento), la rigidez muscular, el temblor en reposo (que generalmente disminuye durante el movimiento voluntario) y una debilitación del equilibrio postural que conduce a la alteración de la marcha y a las caídas. Otros síntomas incluyen los disturbios de la marcha y la postura el arrastre de los pies, la disminución de la oscilación de los brazos, el girado "en bloque", la postura encorvada refleja hacia adelante, la festinación, la congelación de la marcha y la distonia; las alteraciones del habla y de la deglución tales como la hipofonía, el discurso festinante, el babear, las causas no motoras de los disturbios del habla/lenguaje, en ambos el lenguaje expresivo y el lenguaje receptivo y la disfagia; así como la fatiga, la facies enmascarada, la micrografía, el deterioro motor fino de la destreza y de la coordinación, los problemas de la coordinación motora gruesa y de la pobreza de movimiento. Los disturbios no motores de la disposición asociados con la enfermedad de Parkinson incluyen las perturbaciones del estado de ánimo tales como la depresión; la perturbación cognitiva tal como el tiempo de reacción retardada, la disfunción ejecutiva, la demencia, la pérdida de memoria y los efectos de los medicamentos; los disturbios del sueño tales como la excesiva somnolencia diurna, el insomnio y las perturbaciones en el sueño REM; Los disturbios de las sensaciones tales como la percepción visual dañada, los mareos y los desmayos, la propiocepción dañada, la reducción o la pérdida del sentido del olfato y del dolor; y los disturbios autonómicos tales como la piel grasa y la dermatitis seborreica, la incontinencia urinaria, el estreñimiento y la falta de motilidad gástrica, la alteración la función sexual y la pérdida de peso.

La escala unificada de la enfermedad de Parkinson es la herramienta clínica principal utilizada para el diagnóstico de la enfermedad Parkinson.

La levodopa ha sido demostrada como efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Olanow et al., Nat Clin Pract Neurol 2006, 2, 382-92).

La eficacia de un compuesto de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser evaluada usando los modelos animales de la enfermedad de Parkinson y en estudios clínicos.

La esquizofrenia incluye un grupo de trastornos neuro psiquiátricos caracterizados por las disfunciones del proceso de pensamiento, tales como los delirios, las alucinaciones y la amplia retirada de los intereses del paciente de otras personas. La esquizofrenia incluye los subtipos de esquizofrenia paranoide, caracterizada por una preocupación por los delirios o por las alucinaciones acústicas, la esquizofrenia hebefrénica o desorganizada, caracterizada por el habla desorganizada, el comportamiento desorganizado y las emociones planas o inapropiadas; la esquizofrenia catatónica, dominado por los síntomas físicos tales como la inmovilidad, la actividad motora excesiva o la asunción de posturas extrañas; la esquizofrenia indiferenciada caracterizada por una combinación de los síntomas característicos de los otros subtipos; y la esquizofrenia residual en el que una persona no está sufriendo en el presente de síntomas positivos pero manifiesta síntomas negativos y/o síntomas cognitivos de la esquizofrenia (Clasificaciones DSM-IV-TR 295.30 (Tipo Paranoide), 295.10 (Tipo Desorganizado), 295.20 (Tipo Catatónico), 295.90 (Tipo Indiferenciado) y 295.60 (Tipo Residual); Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4^a edición, American Psychiatric Association, 297-319, 2005). La esquizofrenia incluye estos y otros trastornos estrechamente asociados tales como el desorden esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno psicótico compartido, el trastorno psicótico debido a una condición médica general, el trastorno psicótico inducido por sustancias y los trastornos psicóticos no especificados. El trastorno esquizoafectivo caracterizado por los síntomas de esquizofrenia, así como trastornos del estado de ánimo tales como la depresión mayor, la manía bipolar o la manía mixta, está incluido como un subtipo de la esquizofrenia.

Los síntomas de esquizofrenia se pueden clasificar como positivos, negativos o cognitivos. Los síntomas positivos de la esquizofrenia incluyen el engaño y la alucinación, que puede ser medidos utilizando, por ejemplo, la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS). Los síntomas negativos de la esquizofrenia incluyen el embotamiento al

afecto, la anergia, la afasia y la descarga social, que puede ser medida por ejemplo, utilizando las Escalas para la Evaluación de los Síntomas Negativos (SANS). Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia incluyen el deterioro en obtener, organizar y usar el conocimiento intelectual, lo que puede ser medido utilizando la subescala de la Escala Cognitiva de Síndromes Positivos y Negativos (subescala PANSS cognitiva) o mediante la evaluación de la capacidad para realizar tareas cognitivas.

El tratamiento de la esquizofrenia abarca el tratamiento de uno o más síntomas positivos, negativos, cognitivos y otras características asociadas, de la esquizofrenia. Los ejemplos de síntomas de la esquizofrenia incluyen los delirios, las alucinaciones, el habla desorganizada, el aplanamiento afectivo, la afasia, la anhedonia, el afecto inadecuado, el estado de ánimo disfórico (en forma de, por ejemplo, la depresión, la ansiedad o la ira) y algunos indicios de disfunción cognitiva.

La administración de dosis altas de un agonista del receptor D2 de la dopamina o el precursor de la misma tal como la levodopa, tanto en solitario o de manera concomitantemente con un fármaco anti psicótico, se ha demostrado que exagera la psicosis o incluso induce a la psicosis en los pacientes no psicóticos. Sin embargo, las dosis relativamente bajas de levodopa dadas como tratamiento adyuvante con los fármacos anti psicóticos típicos mejora el resultado clínico en la esquizofrenia (véase Jaskiw and Popli, *Psychopharmacology* 2004, 171.365-374), lo que sugiere un efecto aumentado sobre los síntomas negativos y el deterioro cognitivo sin empeoramiento de los síntomas psicóticos (Alpert and Friedhoff, *Am J Psychiatry* 1980, 135, 1329-32; Bruno and Bruno, *Acta Psychiatr Scand*, 1966,42, 264-71; Buchanan et al., *Aust N Z J Psychiatry* 1975, 9, 269-71; Gerlach and Lühdorf, *Psychopharmacology* 1975,44, 105-110; Inanaga et al., *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1975, 29, 123-43; y Kay and Opler, *Int J Psychiat Med* 1985-86,15, 293-98). Los resultados de estos estudios sugieren que puede ser esperadas dosis bajas adyuvantes de levodopa junto con una dosis baja de un fármaco anti psicótico convencional con el fin de generar un perfil terapéutico similar a aquellos de los fármacos anti psicóticos atípicos, incluyendo una eficacia mayor del tratamiento contra los síntomas negativos y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, con efectos terapéuticos retenidos en los síntomas positivos y sin síntoma extra piramidal aumentado concomitante. Debido a que la severidad del deterioro cognitivo tiene un impacto crucial en el resultado del tratamiento el uso de dosis bajas de levodopa adyuvantes, con antagonistas selectivos D2 de la dopamina también podría resultar efectiva en el tratamiento de ambos síntomas cognitivos negativos o positivos de la esquizofrenia (Trân, en el documento de solicitud de patente U.S. Patent Application Publication No. 2008/0070984).

Las formas de dosificación oral que comprende un profármaco de levodopa pueden usarse para tratar un síntoma positivo de la esquizofrenia un síntoma negativo o cognitivo de la esquizofrenia, un positivo y un síntoma negativo o cognitivo de esquizofrenia y / o estrechamente asociados trastornos psicóticos como el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, el trastorno psicótico debido a una condición médica general, el trastorno psicótico inducido por sustancias y los trastornos psicóticos no especificados en un paciente. Los síntomas positivos de la esquizofrenia incluyen el delirio y la alucinación. Los síntomas negativos de la esquizofrenia incluyen el afecto embotado, la anergia, la alogia y el retraimiento social. Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia incluyen el de la obtención, organización y utilización del conocimiento intelectual. En ciertas realizaciones, un pro fármaco de la levodopa puede ser utilizado para tratar ambos, un síntoma cognoscitivo o un positivo y uno negativo de la esquizofrenia mediante la administración por vía oral de un pro fármaco de la levodopa a un paciente que necesita tal tratamiento.

La eficacia de un pro fármaco de la levodopa y las formas de dosificación oral del mismo en el tratamiento de la esquizofrenia puede ser determinado mediante los métodos conocidos por los entendidos en la materia. Por ejemplo, los síntomas negativos, positivos o los cognitivos de la esquizofrenia pueden ser medidos antes y después del tratamiento del paciente. La reducción de tal (es) síntoma (s) indica que ha mejorado la condición del paciente. La mejoría de los síntomas de la esquizofrenia puede ser evaluada usando, por ejemplo, la Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), y/o utilizando los tests de Déficit del Conocimiento tales como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) y las otras medidas de la función cognitiva.

La eficacia de un pre medicamento de levodopa puede también ser evaluada usando los modelos animales de esquizofrenia.

El síndrome de piernas inquietas RLS (SPI) es un trastorno sensorial motor intensamente incómodo que afecta a entre el 5 y el 10% de la población en general. Los síntomas característicos del RLS (SPI) incluyen las disestesias de extremidad inferior o las parestesias, la inquietud motora, el aumento nocturno de parestesias y de la inquietud motora y los síntomas que aumentan en el descanso, es decir cuando se está sentado o acostado. Por lo general, los síntomas aumentan en la noche (García-Borreguero et al., *Neurol.* 2002, 11 (2), 1573-79). El RLS (SPI) puede empezar a cualquier edad, incluso durante la infancia, aunque se observa generalmente en los adultos. El curso clínico cambia generalmente a lo largo del tiempo, pero tiende a ser más pronunciado con la edad y hasta un 28% de los mayores de 65 años están afectadas.

En adición a los síntomas sensoriales tales como la parestesia, que es una sensación de entumecimiento, hormigueo y/o dolor, acompañado por una urgencia de mover las extremidades, los pacientes también experimentan síntomas motores. Cuando está despierto y sentado o tumbado, el paciente tiene unos movimientos rítmicos o semi

5 rítmicos de las piernas (es decir, disestesias). Mientras está durmiendo, los pacientes demuestran con frecuencia
similares movimientos semi rítmicos en las piernas, que han sido denominados movimientos periódicos de las
piernas durante el sueño (PLMS). Estos movimientos de pierna desiguales son repetitivos y altamente
estereotípicos, están caracterizados por la extensión del dedo pulgar al mismo tiempo de la flexión de tobillo, de la
rodilla y algunas veces de la cadera. Alrededor del 85-90% de exposición los que sufren de RLS (SPI) también
muestran los PLMS y estos pacientes se quejan de fatiga durante el día y de somnolencia o de insomnio, que tienen
un efecto profundamente negativo sobre la calidad de vida, incluyendo la fatiga durante el día, los rendimientos
laborales pobres e interrupción de la vida social y/o familiar. Los criterios de diagnóstico para el RLS (SPI) incluye
10 una necesidad angustiante de mover las extremidades debido a las parestesias o de tirones espontáneos en las
piernas o menos a menudo en las otras partes del cuerpo, un empeoramiento de estos síntomas en durante el
reposo, un alivio temporal debido a la actividad motora y un empeoramiento de los síntomas en el anochecer o
durante la noche.

15 La levodopa ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de RLS (SPI) (Ondo and Jankovic, Neurology 1996, 47,
1435-41).

La eficacia de un compuesto de un pre medicamento de la levodopa en el tratamiento de RLS (SPI) puede ser
evaluada utilizando los modelos animales y humanos de RLS (SPI) y en estudios clínicos.

20 La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo autosomal dominante en el cual se produce la
muerte de células específicas el neostriado y en el cortex. El inicio se produce de manera general durante la cuarta o
quinta década de la vida, con una supervivencia media desde el inicio de 14 a 20 años. La enfermedad de
Huntington es fatal universalmente y no existe tratamiento efectivo. Los síntomas incluyen un trastorno del
movimiento característico (la corea -movimientos corporales espasmódicos- de Huntington), la disfunción cognitiva y
25 los síntomas psiquiátricos. La enfermedad es causada por una mutación que codifica una expansión anormal de la
poliglutamina codificada CAG repetida en la proteína, huntingtina. Un número de estudios sugiere que existe una
progresiva debilitación del metabolismo energético, posiblemente dando por resultado un daño mitocondrial causado
por el estrés oxidativo como consecuencia de la generación de radicales libres.

30 La levodopa ha mostrado eficacia en el tratamiento de la rigidez asociada con la enfermedad de Huntington (Bonelli
y Wenning, Current Pharmaceutical Design 2006, 12(21), 2701-2720).

35 La eficacia del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihroxifenil) propanoato mesilato para el
tratamiento de la enfermedad de Huntington puede ser evaluada utilizando los modelos animales y humanos de la
enfermedad de Huntington y los estudios clínicos.

La distonia son las contracciones de músculo involuntarias, lentas, repetitivas y sostenidas que pueden causar la
congelación en el medio de una acción, así como en la torsión o giro del tronco, el cuerpo entero o parte del cuerpo.

40 La distonia es un síndrome neurológico caracterizado por las contracciones musculares involuntarias de músculos
opuestos, siguiendo modelos, sostenidas o repetitivas, causando unos movimientos de torsión y unas posturas
anormales. Las causas de la distonia incluyen una falta severa de oxígeno en el cerebro que ocurre en el nacimiento
o más adelante en vida, en la enfermedad de Parkinson, en la esclerosis múltiple, en la toxicidad debida a la
acumulación ciertos metales como el cobre en la enfermedad de Wilson, los accidentes cerebrales y como efectos
45 secundarios a los fármacos anti psicóticos. La distonia crónica es generalmente genética. Los tipos y síntomas de la
distonia incluyen distonias focales confinadas a músculos particulares o a grupos musculares tales como el
blefaroespasmó, la distonia oro mandibular, la distonia, espasmódica, la distonia cervical y las distonias de las tareas
específicas, las distonias segmentarias, en las que ciertas partes del cuerpo están afectadas y las distonias
generalizadas en las que los músculos en todo el cuerpo se ven afectados. La distonia dopa-responsiva,
50 caracterizada por el inicio en la infancia, las características parkinsonianas, las anomalías de la marcha y las
posturales, la fluctuación diurna y la herencia autosómica dominante es un trastorno genético que representa hasta
un 5% de las distonias de la infancia.

55 La levodopa mejora sustancialmente o puede resolver totalmente este tipo de distonia (Jankovic, Lancet Neurol
2006,5, 864-72; y Schneider et al., Neurology 2006, 66(4), 599-601).

La eficacia de un compuesto de un pre medicamento de la levodopa en el tratamiento de la distonia puede ser
evaluada utilizando los modelos animales y humanos de distonia y en estudios clínicos.

60 La discinesia tardía es un trastorno neurológico causado por el uso a largo plazo o a dosis altas de los antagonistas
de la dopamina tales como los anti psicóticos. La discinesia tardía se caracteriza por los movimientos repetitivos,
involuntarios, incontrolables tales como las muecas, la lengua saliente, el chasquido de los labios, el arrugado y
fruncido de los labios y el parpadeo rápido de los ojos y también puede involucrar los movimientos rápidos de los
brazos, de las piernas y el tronco.

65 Los estudios sugieren que la levodopa puede ser útil en el tratamiento de los trastornos del movimiento inducidos

por medicamentos neurolépticos tales como la discinesia tardía (Rascol y Fabre, 2001 *Clinical Neuropharmacology*, 24.6, 313-323; Soares y McGrath, *Schizophr Res* 1999, 39(1), 1-16; y Ebadi y Srinivasan, *Pharmacological Reviews* 1996, 47(4), 575-604).

5 La eficacia del tratamiento de la discinesia tardía puede ser evaluado usando los modelos animales y en ensayos clínicos.

10 La levodopa combinada con fisioterapia ha sido demostrada con el fin de mejorar la recuperación motora después del accidente cerebrovascular (Scheidtmann et al., *The Lancet*, 2001, 358, 787-790; y Floel et al., *Neurology* 2005, 65(3), 472-4).

La eficacia de un compuesto de un pre medicamento de levodopa en tratar el accidente cerebrovascular puede ser evaluada utilizando los modelos animales y humanos del accidente cerebrovascular y en los estudios clínicos.

15 La levodopa se ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la disfunción cognoscitiva en pacientes con la enfermedad de Parkinson (Cools, *Neuroscience Biobehavioral Rev* 2006, 30, 1-23; y Kulisevsky, *Drugs Aging* 2000, 16 (5), 365-79), mejorando los efectos de aprendizaje en la formación de la memoria motor de en los ancianos (Floel et al., *Neurobiology of Aging* 2006, PMID 17098831) y mejorando el aprendizaje de la palabra en los pacientes sanos (Knecht et al., *Ann Neurol* 2004 56 (1), 20-6).

20 La eficacia de un compuesto de un pre medicamento de la levodopa para el tratamiento de los trastornos del aprendizaje y la memoria puede ser evaluada utilizando los modelos animales y humanos de los trastornos de aprendizaje y la memoria y en los estudios clínicos.

25 La somnolencia diurna excesiva (EDS), también conocida como la hipersomnia se caracteriza por los episodios recurrentes de somnolencia diurna excesiva o de sueño nocturno prolongado. La hipersomnia puede ser causado por la genética, por el daño cerebral y por trastornos tales como la depresión y la fibromialgia y también puede ser un síntoma de otros trastornos de sueño tales como la narcolepsia, la apnea del sueño y el síndrome de piernas inquietas. La hipersomnia se puede diagnosticar utilizando la prueba de somnolencia de Epworth. La levodopa ha mostrado eficacia en el tratamiento de la hipersomnia (Silber, *Neurologic Clinics* 2001, 19 (1), 173-86).

30 La eficacia de un compuesto de un pre medicamento de la levodopa en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva puede ser evaluada utilizando los modelos animales y humanos de la somnolencia diurna excesiva y en estudios clínicos.

35 Los trastornos depresivos incluyen el trastorno depresivo mayor, el trastorno distímico, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo menor, el trastorno depresivo breve recurrente y el trastorno pos psicótico depresivo de la esquizofrenia (véase DSM IV).

40 La eficacia de los compuestos proporcionados por la presente divulgación para tratar la depresión puede ser evaluada en los modelos animales de depresión, tal como la prueba de natación forzada.

45 La cantidad de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato que será efectiva en el tratamiento de una enfermedad particular divulgada en el presente documento dependerá, por lo menos en parte, de la naturaleza de la enfermedad y puede ser determinada por las técnicas clínicas estándar, conocidas en la Técnica tal y como se ha descrito previamente. En adición, los ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden ser empleados opcionalmente con el fin de ayudar a identificar los rangos de dosificación óptima. Los regímenes de dosificación y los intervalos de dosificación también pueden ser determinados por los métodos conocidos por aquellos entendidos en la materia. La cantidad de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato administrado puede depender de, entre otros factores, el sujeto que debe ser tratado, el peso del sujeto, la gravedad de la enfermedad o del trastorno, la manera de administración y el juicio del médico que lo prescriba. Las dosis adecuadas de levodopa administradas por vía oral son generalmente de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 2 gramos/día.

55 Una dosis de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser ajustada con el fin de proporcionar una cantidad molar equivalente o una masa equivalente de dosis de levodopa (expresada como mg equivalentes de levodopa). Las dosis terapéuticamente eficaces de levodopa son generalmente de alrededor de 0,15 mg a alrededor de 2,5 mg por kilogramo de peso corporal por día. En ciertas realizaciones, una dosis puede contener una masa equivalente de levodopa que oscila de entre alrededor de 0,1 mg a alrededor de 2 gramos, en ciertas realizaciones, desde alrededor de 10 mg a alrededor de 1 gramo, en ciertas realizaciones, de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, en ciertas realizaciones, de alrededor de 100 mg a alrededor de 250 mg y en ciertas realizaciones, de alrededor de 2 mg a alrededor de 40 mg. La dosis y los intervalos de dosificación apropiados de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato pueden ser seleccionados con el fin de mantener una concentración terapéuticamente efectiva sostenida de la levodopa en la sangre de un paciente y en ciertas realizaciones, sin exceder una concentración adversa mínima.

65

Las formas de dosificación oral que contienen el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio, puede administrarse en cantidades similares y usar un programa similar tal y como está descrito en la Técnica para la levodopa. Por ejemplo, las formas de dosificación oral proporcionadas por la presente divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato junto con un inhibidor de la descarboxilasa tal como la carbidopa o un pro fármaco de carbidopa y/o un inhibidor de la COMT tal como la entacapona o la tolcapona, en ciertas realizaciones por vía oral, a un sujeto mamífero que necesita el tratamiento. En un sujeto humano que pesa alrededor de 70 kg, puede ser administrado el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato en una dosis a lo largo del tiempo que tiene un peso equivalente de levodopa desde alrededor de 10 mg a alrededor de 10 g por día, de alrededor de 10 mg a alrededor de 1 gramo por día, desde alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg por día, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 250 mg por día y en ciertas realizaciones, un peso equivalente de levodopa desde alrededor de 100 mg a alrededor de 3 g por día. Una dosis de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato tomado en cualquier momento puede tener un peso equivalente de levodopa de alrededor de 10 mg a alrededor de 3 g, de alrededor de 50 mg a alrededor de 1 gramo, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg y en ciertas realizaciones, desde alrededor de 100 mg a 250 mg. Una dosis puede ser ajustada por una persona experta en Técnica basada en varios factores, incluyendo, por ejemplo, el peso del cuerpo y/o condición del sujeto tratado, la dosis que está siendo administrada del inhibidor de la descarboxilasa o el pro fármaco de un inhibidor de la decarboxilasa, la severidad de la enfermedad que está siendo tratada, la incidencia de los efectos secundarios, la manera de administración y el juicio del médico que lo prescribe. Los rangos de dosificación pueden ser determinados mediante los métodos conocidos por una persona experta en la Técnica.

En ciertas realizaciones, una dosis terapéutica efectiva de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede proporcionar los beneficios terapéuticos sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser determinada utilizando los procedimientos farmacéuticos estándar y puede ser comprobada por un experto en la materia. El ratio de dosificación entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. Una dosis de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato puede estar dentro de una gama capaz de establecer y mantener una concentración en plasma y/o en sangre en circulación terapéuticamente efectiva de levodopa que exhibe poca o ninguna toxicidad.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación pueden ser administradas una vez al día, dos veces al día y en ciertas realizaciones en intervalos mayores de una vez por día. La dosificación puede ser proporcionada sola o en combinación con otros medicamentos y puede continuar tan largo como sea necesario para el tratamiento efectiva de la enfermedad. La dosificación incluye la administración de una forma de dosificación para un mamífero, tal como un ser humano, en un estado de ayuno o de alimentado.

En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser utilizado en una terapia de combinación con por lo menos un otro agente terapéutico. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral proporcionadas por la presente divulgación pueden incluir, en adición al cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, uno o más agentes terapéuticos efectivos con el fin de tratar la misma o diferente enfermedad, trastorno o condición.

Los métodos proporcionados por la presente divulgación incluyen la administración de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato o las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral proporcionadas por la presente divulgación y uno o más de otros agentes terapéuticos, siempre y cuando la administración combinada no inhiba la eficacia terapéutica de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato o levodopa y/o no produzca efectos de la combinación adversos.

El cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y otro agente terapéutico o agentes pueden actuar de manera aditiva o sinérgica. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación orales proporcionadas por la presente divulgación pueden ser administradas de manera concurrente con la administración de otro agente terapéutico, que puede estar contenido en la misma composición farmacéutica o en las formas de dosificación o en una diferente composición o forma de dosificación diferente de aquella que contiene el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato. En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser administrado antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones de la terapia de combinación, la terapia de combinación puede comprender de manera alternativa entre administrar una composición proporcionada por la presente divulgación y una composición que contiene otro agente terapéutico, por ejemplo, con el fin de minimizar los efectos secundarios adversos asociados con un determinado medicamento. Cuando el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es administrado de manera concurrente con otro agente terapéutico que puede producir potencialmente efectos adversos incluyendo pero no limitándose a, la toxicidad, el agente terapéutico puede, de manera ventajosa, ser administrado en una dosis que cae por debajo del umbral en el cual se

producen los efectos secundarios.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada además junto con uno o más compuestos que potencian, modulan y/o controlan la liberación, la biodisponibilidad, la eficacia terapéutica, la potencia terapéutica y/o la estabilidad de un cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y/o levodopa. Por ejemplo, para mejorar la eficacia terapéutica del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, el pro fármaco de la levodopa puede ser administrado conjuntamente con uno o más agentes activos con el fin de aumentar la absorción o la difusión del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y/o levodopa a través del tracto gastrointestinal o modificar la degradación del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y/o levodopa en la circulación sistémica. En ciertas realizaciones, un pro fármaco de levodopa puede ser administrado conjuntamente con un agente activo que tiene efectos farmacológicos que mejoran la eficacia terapéutica de la levodopa después de haber sido liberada desde el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato. En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser co-administrado con un agente activo que tenga los efectos farmacológicos que mejoran la eficacia terapéutica de la dopamina después de haber sido liberada desde la levodopa.

En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser administrado conjuntamente con otro agente terapéutico o medicamento, tal como un inhibidor de la descarboxilasa, que puede actuar como protector para inhibir o prevenir la descarboxilación del cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y/o los metabolitos de la levodopa. Los ejemplos de inhibidores de la descarboxilasa incluyen a la carbidopa y la benserazida.

El cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato puede ser dispensado de la misma forma de dosificación como un inhibidor de decarboxilasa amino ácido L-aromático o de una forma de dosificación diferente. El cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato puede ser administrado al mismo tiempo, antes o después, de la administración de un inhibidor de la descarboxilasa. El cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato junto con un inhibidor de la decarboxilasa o un pro fármaco inhibidor de la descarboxilasa o derivado puede ser administrado a un paciente, tal como un ser humano, con la finalidad de tratar una enfermedad o trastorno, tal como la enfermedad de Parkinson.

En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser administrado conjuntamente con un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) tal como la entacapona y / o la tolcapona. En ciertas realizaciones, los pro medicamentos de levodopa pueden ser administrados a un paciente, tal como un ser humano, junto con un inhibidor de la descarboxilasa tal como la carbidopa, un pro fármaco de carbidopa, la benserazida o un pro fármaco de la benserazida y un agente farmacéuticamente activo tal como un inhibidor de la COMT o pro fármaco del mismo, con el fin de tratar una enfermedad o trastorno tal como la enfermedad de Parkinson.

En ciertas realizaciones, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato puede ser administrado conjuntamente con un inhibidor de descarboxilasa aminoácido L-aromático y un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa, que puede estar incluido en la misma composición farmacéutica o en la forma de dosificación como el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato o puede estar contenido en una composición farmacéutica separada o como una forma de dosificación separada. Por ejemplo, el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato, mesilato y un inhibidor de descarboxilasa amino ácido L-aromático tal como la carbidopa y/o un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa pueden estar contenidos en una única forma de dosificación como las tabletas bicapa. Una tableta bicapa puede contener una capa que contenga el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y una segunda capa que contenga un inhibidor de la decarboxilasa amino ácido L-aromático tal como la carbidopa o un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa. En ciertas realizaciones de una tableta bicapa, la tableta bicapa comprende desde una proporción de alrededor de 1 a 4 de carbidopa en equivalentes de levodopa. En ciertas realizaciones, una tableta bicapa contiene desde alrededor de 200 mg a alrededor de 300 mg de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y desde alrededor de 17 mg a alrededor de 37 mg de carbidopa. En ciertas realizaciones, una tableta bicapa contiene desde alrededor de 225 mg a alrededor de 275 mg de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y desde alrededor de 22 mg a alrededor de 32 mg de carbidopa.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente junto con otro compuesto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, de la depresión, del trastorno de déficit de atención, de la esquizofrenia, de la depresión maniaca, de los trastornos de deterioro cognitivo, del síndrome de piernas inquietas, de los trastornos del movimiento periódico de las extremidades, de la discinesia tardía, de la enfermedad de Huntington, del síndrome de Tourette, de la hipertensión, de los trastornos adictivos, de la insuficiencia cardíaca congestiva, del accidente

cerebrovascular, de la somnolencia diurna excesiva, de la distonia, del déficit o pérdida de la memoria y del aprendizaje y de la enfermedad de Lewy Body.

5 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o la forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que es conocido o que se cree que puede ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen la amantadina, el baclofen, el biperiden, la benztropina, la orfenadrina, la prociclidina, el trihexifenidilo, la levodopa, la carbidopa, la andropinirola, la apomorfin, la benserazida, la bromocriptina, la budipinea, la cabergolina, el eliprodil, la eptastigmina, la ergolina, la galantamina, la lazabemida, la lisurida, el mazindol, la memantina, la mofegilina, la pergolida, el piribedil, el pramipexol, la propentofina, la rasagilina, la remacemida, el ropinirol, la selegilina, la esferamina, la tergurida, la entacapona y la tolcapona.

15 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o la forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de la depresión en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se cree que pueda ser efectivo en el tratamiento de la depresión. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo tal como la depresión que incluye los antidepresivos tricíclicos tales como la amitriptilina, la amoxapina, la clomipramina, la desipramina, la doxepina, la imipramina, la maprotilina, la nortriptilina, la protriptilina y la trimipramina; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tal como el citalopram, el escitalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina; los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina tales como la venlafaxina, la duloxetina, la sibutramina y el milnaciprán; los inhibidores de la monoaminoxidasa tal como la fenelzina y la tranilcipromina; y los psicoestimulantes tales como la dextro amfetamina y el metilfenidato. Otros antidepresivos incluyen la benmoxina, la butriptilina, la dosulepina, la imipramina, la kitanserina, la lofepramina, la medifoxamina, la mianserina, la mirtazapina, la viloxazina, la cotinina, la nisoxetina, la reboxetina, la tianeptina, la acetafenazina, la binedalina, la brofaromina, la cericlamina, la clovoxamina, la iproniazida, la isocarboxazida, la moclobemida, la fenihidracina, la selegilina, la sibutramina, la ademetionina, la adrafinil, la amesergida, la amisulprida, la amperozida, la benacticina, la bupropión, la caroxazona, la gepirona, la idazoxan, la metralindola, la minaprina, la nefazodona, la nomifensina, la ritanserina, la roxindola, la S-adenosilmetionina, la escitalopram, la tofenacina, la trazodona, la triptófano, la zalospironea y la hierba de San Juan. Una forma de dosificación oral prevista por la presente divulgación puede usarse en conjunción con la psicoterapia o la terapia electro convulsiva para tratar los trastornos del ánimo tales como la depresión.

35 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación ser administrada a un paciente para el tratamiento del trastorno por déficit de atención en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o se cree que puede ser efectiva en el tratamiento del trastorno por déficit de atención. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento del trastorno de déficit incluyen la atomoxetina, el bupropion, el dexmetilfenidato, la dextroanfetamina, las metanfetaminas, el metilfenidato y la pemolina.

40 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de la esquizofrenia en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en tratar la esquizofrenia. Los ejemplos de fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia incluyen el aripiprazol, la loxapina, la mesoridazina, la quetiapina, la reserpina, la tioridazina, la trifluoperazina y la ziprasidona.

50 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de la depresión maníaca en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en tratar la depresión maníaca. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de de la depresión maníaca incluyen la carbamazepina, el clonazepam, la clonidina, el ácido valproico, el verapamilo, la lamotrigina, la gabapentina, el topiramato, el litio, la clozapina, la olanzapina, la risperidona, la quetiapina, la ziprasidona, el clonazepam, el lorazepam, el zolpidem, la hierba de San Juan y los ácidos grasos omega-3.

55 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de los trastornos cognitivos o de la memoria en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de los trastornos cognitivos o de la memoria. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de los trastornos cognitivos o de la memoria incluyen los fármacos anti psicóticos tales como la clorpromazina, la flufenazina, el haloperidol, la loxapina, la mesoridazina, la molindona, la perfenazina, la pimozida, la tioridazina, el tiotixeno, la trifluoperazina, el aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona y la ziprasidona; los sedantes tales como el diazepam y el lorazepam; las benzodiacepinas tales como el alprazolam, el clordiacepóxido, el clonazepam, el cloracepate, el diazepam, el lorazepam y el oxazepam; las drogas no esteroideas anti-inflamatorias tales como el aceclofenac, el paracetamol, el alminoprofen, el amfenac, el aminopropilol, la amixetrina, la aspirina, el benoxaprofen, el bromfenaco, el bufexamac, el carprofen, el celecoxib, la colina, el salicilato, el cinchofeno, el cinmetacin, el clopiac, el clometacin, el diclofenac, el diflunisal, el etodolac, el

5 fenoprofeno, el flurbiprofeno, el ibuprofeno, la indometacina, el indoprofeno, el ketoprofeno, el ketorolaco, la mazipredona, el meclofenamato, la nabumetona, el naproxeno, el parecoxib, el piroxicam, el pirprofeno, el rofecoxib, el sulindac, el tolfenamato, la tolmetina y el valdecoxib; los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como el donepecil, la galantamina, la rivastigmina, la fisostigmina y la tacrina; y los bloqueantes del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) tal como la memantina.

10 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas incluye los dopaminérgicos tales como la levodopa, el mesilato de pergolida, el pramipexol y el hidrocloreuro de riniprol, las benzodiacepinas tales como el clonazepam y el diazepam, los opiáceos tales como la codeína, el propoxifeno y la oxicodona, y los anticonvulsivos tales como la gabapentina, la pregabalina y la carbamazepina.

15 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de trastornos del movimiento en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se sabe o se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de trastornos del movimiento. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de de trastornos del movimiento tal como la discinesia tardía incluyen la reserpina, la tetrabenazina y la vitamina E.

20 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento de la enfermedad de Huntington en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la enfermedad de Huntington incluyen los anti psicóticos tales como el haloperidol, la clorpromazina y la olanzapina; los antidepresivos tales como la fluoxetina, el hidrocloreuro de sertralina y la nortriptilina; los tranquilizantes como las benzodiacepinas, la paroxetina, el venlafaxin y los beta bloqueantes; los estabilizadores del ánimo tal como el litio, el valproato y la carbamazepina; y la toxina botulínica (*Botulinum*).

25 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrada a un paciente para el tratamiento del síndrome de Tourette en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento del síndrome de Tourette. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento del síndrome de Tourette incluyen la pimozida, el haloperidol y la pergolida.

30 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento de la hipertensión arterial en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de la hipertensión. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la hipertensión incluye el acebutolol, la amilorida, el amlodipino, el atenolol, el benazepril, el betaxolol, el bisoprolol, el candesartán captopril, el careolol, el carvedilol, la clorotiazida, la clortalidona, la clonidina, el diltiazem, la doxazosina, el enalapril, la eplerenona, el eprosartán, la felodipina, el fosinopril, la furosemida, el guanabanzo, la guanetidina, la guanfacina, la hidralazina, la hidroclorotiazida, la indapamida, el irbesartán, la isradipina, el labetalol, el lisinopril, el losartan, la metildopa, la metolazona, el metoprolol, el minoxidil, el moexipril, el nadolol, la nicardipina, la nifedipina, el nisoldipino, la nitroglicerina, el olmesartán, el perindopril, el pindolol, la prazosina, el propanolol, el quinapril, el ramipril, la reserpina, la espirolactona, el telmisartán, la terazosina, el timolol, la torsemida, el trandolapril, el valsartán y el verapamilo.

35 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento de la adicción y el abuso al alcohol en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de adicción y el abuso al alcohol. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la adicción y el abuso al alcohol incluyen el disulfiram, la naltrexona, la clonidina, la metadona, el 1- α -acetilmetadol, la buprenorfina y el bupropion.

40 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento de la adicción y el abuso a los narcóticos en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de adicción y el abuso a los narcóticos. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la adicción y el abuso a los narcóticos incluyen la naltrexona, la buprenorfina, el tramadol y la metadona.

45 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento del abuso y adicción a la nicotina en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de la adicción y el abuso a la nicotina. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la adicción

a y el abuso a la nicotina incluyen el bupropion, la clonidina y la nicotina.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva incluyen el alopurinol, la amilorida, el amlodipino, el benazepril, el bisoprolol, el carvedilol, la digoxina, el enalapril, la eplerenona, el fosinopril, la furosemida, la hidroclorotiazida, la hidralazina, el dinitrato de isosorbida, el mononitrato de isosorbida, el lisinopril, el metoprolol, el moexipril, la nesiritida, el nicardipino, el nifedipino, la nitroglicerina, el perindopril, el prazosin, el quinapril, el ramipril, la espirolactona, la torsemida, el trandolapril, la triamcinolona y el valsartan.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva incluyen la dextro anfetamina, el metilfenidato, el modafinilo, el oxilato de sodio, la clonidina, la bromocriptina, los antidepresivos e los inhibidores de la monoaminoxidasa.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser administrado a un paciente para el tratamiento de la distonia en combinación con una terapia u otro agente terapéutico que se conoce o que se cree que puede ser efectiva en el tratamiento de la distonia. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento de la distonia incluyen la toxina botulínica, el clonazepam, el lorazepam, el trihexifenidilo, el baclofeno, el diazepam, la tetrabenazina, la ciclobenzaprina, la carbamazepina, y la benzatropina.

Ejemplos

los ejemplos siguientes describen en detalle las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral que comprenden el cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el lauril sulfato de sodio. Será evidente a aquellos expertos en la Técnica que pueden ser practicadas muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos, sin apartarse del ámbito de la divulgación.

Ejemplo 1

Síntesis de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, Anhidro (1)

Paso A: (2*S*)-3-(3,4-Dihidroxifenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil) amino] ácido propanoico, sal de tetrabutilamonio (1a)

A una solución de N- Boc-(L)-Dopa (175 g, 0,59 mol) en metanol (1 L) se mezcló con cautela con a solución metanólica de hidróxido de tetrabutilamonio (1,0 M, L 0,55) a 0 ° C durante 30 minutos. La mezcla fue entonces concentrada a presión reducida y secada por azeotrópico dos veces con tolueno. El residuo fue cristalizado después de enfriar a 4° C durante 16 h. El sólido cristalino resultante fue lavado con acetona (400 mL x 3), recolectado en un embudo Buchner y entonces enfriado bajo alto vacío para conseguir 245 g (83% de rendimiento) del compuesto de título 1a. 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).

Paso B: (1*R*)-2-Bromo-1-metiletil benzoato (1b)

A una solución de (2*R*)- propileno glicol (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) benceno (200 mL) fue sometida a reflujo 8 h después de lo cual el agua fue retirada utilizando un aparato Dean-Stark. La solución enfriada fue diluida con éter dietílico (100 mL), lavada con NaOH acuoso (15%, 100 mL), en salmuera (100 mL) y secada sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la eliminación del solvente a presión reducida dio 44 g de benzaldehído (2*R*)-propileno glicolacetal crudo como un aceite.

A una solución del anterior benzaldehído (2*R*)- propileno glycolacetal crudo (10,0 g, 60,9 mmol) en hexano (100 mL) fue añadido N-bromosuccinamida (NBS) (11,9 g, 67 mmol, 1,1 eq). La mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperaturas ambiente. La suspensión fue filtrada a través de Celite y el filtrado fue diluido con hexano (300 mL), lavado con NaHCO₃ (100 mL) saturado y salmuera (100 mL) y secado sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la retirada del solvente bajo presión reducida proporcionó el compuesto de título **1b** (rendimiento cuantitativo) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,58 (m, 2 H), 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).

Paso C: (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato (1c)

Una suspensión de (1*R*)-2-bromo-1-metil benzoato **1b** (4,98 g, 20,6 mmol), (2*S*)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino] ácido propanoico, sal de tetrabutilamonio sal **1a** (7,3 g, 25 mmol) y bicarbonato de cesio (4,85 g, 25 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (100 mL) fue agitada a 55 ° C durante 16 h. El solvente fue evaporado bajo vacío. Fue adicionado etil acetato al residuo y la solución resultante fue lavada con agua, entonces 5% de NaHCO₃ y salmuera y fue secada sobre Na₂SO₄. Después de retirar el solvente bajo una presión reducida, la cromatografía (gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) del residuo dio 6,3 g (68% de rendimiento) del compuesto de título **1c** como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1,25 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 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, 1 H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/z* 360,15 (M+H⁺) y 358,09 (M-H)⁻.

Método 1

Paso D: (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato hidrocioruro (1 d)

Una solución de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato **1c** (6,3 g, 13,7 mmol) en 50 mL de HCl 4*N* en dioxano fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla fue concentrada hasta la deshidratación a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en cerca de 20 mL de acetonitrilo anhidro y 4 mL de éter. La solución fue refrigerada y el precipitado blanco resultante fue filtrado, lavado con éter y secado bajo vacío para producir 4,7 g (87% de rendimiento) de la sal de clorhidruo **1d** como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 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 = Hz 2,2 1 H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/z* 360,15 (M+H⁺) y 358,09 (M-H)⁻.

Paso E: (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, anhidro (1)

Una solución de NaHCO₃ (9,87 g, 117,5 mmol) en agua (80 mL) fue añadida lentamente a una solución de sal de hidrocioruro **1d** (31,0 g, 78,3 mmol) en agua (300 mL). La suspensión acuosa resultante fue extraída con etil acetato (EtOAc) (2 x 400 mL). El combinado extracto EtOAc fue lavado con agua, luego con salmuera y secada a través de MgSO₄. Se añadió lentamente ácido Metanosulfónico (mL 6,04, 93,12 mmol) a la solución de acetato de etilo (EtOAc) mientras que era agitado. El precipitado blanco fue formado tan pronto como la adición de ácido metanosulfónico estuvo completa. La suspensión fue agitada durante otros 30 min y luego fue filtrada. La torta de filtración fue lavada tres veces con acetato de etilo (EtOAc) y secada en vacío durante la noche para obtener 35,4 g (rendimiento cuantitativo) de la sal de mesilato anhidro **1** como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 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, 1 H), 4,38 (dd, J = 6,8, 12,0 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 3,4, 11,8 Hz, 1 H), 5,40 (dp, J = 3,2, 6,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 (br t, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/z* 360,07 (M+H⁺) y 358,01 (M-H)⁻.

Método 2

El ácido Metanosulfónico (3,9 mL, 60,1 mmol) fue añadido lentamente a una solución de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato **1c** (11,0 g, 22,1 mmol) en 1, 4-dioxano (30 mL) mientras fue agitado a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante 2 h. La solución fue añadida lentamente a metil *tert*-butileter (MTBE) (600 mL) con agitación vigorosa. La suspensión resultante fue filtrada. La torta de filtración fue lavada tres veces con metil *tert*-butil éter y secado con aire para conseguir 5,48 g (rendimiento del 54%) de sal de mesilato anhidro **1** como un sólido blanquecino.

Método 3

Una solución de (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato **1c** (10,5 g, 21,1 mmol) en 34 mL (eq 6,) de 4,0 N HCl/1, 4-dioxano fue agitado a temperatura ambiente durante 1 h. Fue añadido lentamente ácido Metanosulfónico (1,48 mL, 22,8 mmol) a la mezcla de reacción mientras que fue agitado a temperatura ambiente. La solución fue concentrada bajo vacío para producir la sal de mesilato anhidro **1** como un sólido marrón.

Ejemplo 2

La pre paración de c ristalino a nhidro (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil ((1) 2 S)-2-Amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato

La sal de mesilato anhidro **1** (10,0 g, 22,0 mmol) fue disuelta en 200 mL de isopropanol a 70 ° C y la solución resultante fue enfriada a temperatura ambiente. La filtración produjo 5,8 g (58% de rendimiento) de la sal de mesilato anhidro cristalino **1** como un sólido cristalino blanco (m.p. 160,5 - 161,3 ° C). En el documento de patente U.S. Patent No. 7.563.821 están divulgados otros solventes y métodos útiles para la cristalización de anhidro (2*R*)-2-

fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato 1.

Ejemplo 3

La preparación de c ristalino (2 R)-2-fenilcarboniloxipropil (2 S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propa noato mesilato, Hidrato

Método 1 - Granulación húmeda de cizalladura alta

El (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato anhidro y la hidroxipropilmetil celulosa (1,4 g) (Metocel™ HPMC E4M, producto químico del Dow) fueron pesados y a través de una tamiz de malla de 18. Los materiales tamizados fueron colocados en un granulador húmedo de cizalladura alta (KG-5, high sheer blender 5L, bowl, Key International) y pre-mezclados durante 2 min. El agua fue pesada (USP, 9,8 g, 7% en peso). El material fue mezclado durante aproximadamente 10-20 min a una velocidad del impulsor de 250 rpm y una velocidad de cuchilla de 2.000 rpm y un ratio de pulverizador de agua de 2 g/min. Después de la granulación, los gránulos húmedos fueron molidos a través de un tamiz con una malla 16 con un cepillo. Los gránulos húmedos molidos se colocaron en un secador (UniGlatt Fluid Bed Dryer, Glatt GmbH) y secados durante 24 minutos en una temperatura de entrada de 65 ° C con flujo de aire ajustado a 8-10 SCFM (Pies cúbicos estándar por minuto). Los gránulos secos fueron molidos manualmente prensando los gránulos a través de una criba. Tal y como está mostrado por el análisis de difracción de rayos x en polvo, los gránulos contienen una combinación de las formas anhidro e hidratada de (2R)-2-fenilcarboniloxipropil(2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato.

Utilizando condiciones similares de proceso y 15% peso de agua, los gránulos contienen predominantemente el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato.

Método 2 - Cristalización desde Alcohol/agua

El anhidro (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato (1 g) fue suspendido en aprox. 1 mL de la mezcla isopropanol/agua (40/60 v/v). La suspensión fue agitada a 700 rpm a 25° C. El sólido disuelto totalmente con el tiempo (aprox. 2 h) y entonces gradualmente precipitado como (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato de de acuerdo con lo determinado mediante el análisis PXRD.

Ejemplo 4

La preparación de los gránulos que comprenden el Cris talino (2 R)-2-fenilcarboniloxipropil (2 S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y el surfactante

El cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato fue tamizado a través de una criba con malla de 16. El cristalino tamizado (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato (98% en peso), el lauril sulfato de sodio (1 % en peso, Fischer Scientific) y la hidroxipropil metil celulosa (1 % en peso, Methocel™ E4M, Dow Chemical, Midland, MI) fueron combinados en un recipiente de 1 L de un granulador húmedo KG 5 de cizalladura alta. La mezcla seca fue premezclada durante 2 minutos y una cantidad total de 7 % en peso a 9% en peso de agua fue pulverizada en el granulador usando una boquilla de 0,8 mm y una tubería de 14 L/S durante alrededor de 12 a 13 minutos (alrededor de 1 rpm). La velocidad del impulsor fue alrededor de 325 rpm, la velocidad de la cuchilla de alrededor de 1990 rpm y la corriente eléctrica de alrededor de 70 amperios a alrededor de 120 amperios. Los gránulos fueron entonces pasados a través de un CoMil usando una criba (rallada) de 0,079 G ó a través de una criba manual de malla de tamaño 16. Los gránulos molidos fueron secados entonces durante unos 15 minutos utilizando un secador de lecho fluidizado GPCG2 (Glatt, GmbH) a una temperatura de entrada de alrededor de 55° C. Los gránulos secados fueron pasados por un CoMil utilizando un conjunto de criba de 0,05 G (rallado) a 1500 rpm. Para los diferentes lotes, los gránulos mostraron una densidad desde alrededor de 0,55 g/mL a alrededor de 0,59 g/mL; una densidad aparente desde alrededor de 0,63 g/mL a alrededor de 0,68 g/mL, un índice de compresibilidad de alrededor del 13% al alrededor del 14%; un ratio Hausner desde alrededor de 1,15 a alrededor de 1,16, y un valor Flodex desde alrededor de 6 mm a alrededor de 9 mm.

Fueron preparadas cantidades mayores de gránulos utilizando, por ejemplo, el siguiente procedimiento. El cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato (452,9 g, 98 % en peso) fue tamizado a través de una malla 16 y la hidroxipropil metil celulosa (4,62 g, 1% en peso, Methocel™ E4M, Dow Chemical, Midland, MI) y lauril sulfato de sodio (4,62 g, 1% en peso) fueron tamizados a través de una criba manual con una malla 16. Los materiales tamizados fueron colocados en un granulador de KG 5 y pre mezclados durante 2 minutos a una velocidad de impulsor de cerca de 250 rpm y una velocidad de cuchilla de cerca de 2.000 rpm. A una velocidad de impulsor de cerca de 240-260 rpm y una velocidad de cuchilla de cerca de 1.900 a 2.100 rpm, fueron añadidos 23,1 g de agua purificada (5% de peso) con una tasa de pulverización de cerca de 2,6 g por minuto con el fin de iniciar el proceso de granulación. Fue añadida agua adicional (por ejemplo, 17 g) de acuerdo con lo que fue necesario para facilitar la granulación. Los gránulos húmedos luego fueron tamizados a mano a través de una malla 16. Los gránulos húmedos fueron cargados en un secador de lecho fluidizado UniGlatt y los gránulos secados a un punto establecido de una temperatura de entrada 55 ° C a un LOD < 1% (alrededor de 20 minutos). Los gránulos

secos fueron descargados y tamizados a través de una malla 20.

Ejemplo 5

Las Formas de Dosificación de Tableta

Las Formas de Dosificación de Tableta que contienen el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y el surfactante fueron elaboradas de acuerdo con los procedimientos siguientes.

Las Tabletas SR4

Los gránulos (168 g) preparados de acuerdo con el Ejemplo 4 e hidroxipropilmetil celulosa (30 g, Methocel™ K100M, Colorcon) fueron añadidos a un recipiente de mezcladora en V y mezclados durante 10 min. Fue añadido el estearato de magnesio (2 g, Mallinckrodt, Philipsburg, NJ) y la combinación mezclada durante unos adicionales 3 minutos. Las tabletas fueron preparadas utilizando una prensa para tabletas de Korsch modelo XL100 con el fin de proporcionar tabletas con un peso promedio de 299 mg y una dureza que oscilaba de 8 kp a 15 kp.

Para lotes mayores, los gránulos (462,14 g) preparados de acuerdo con el Ejemplo 4 fueron transferidos a un mezclador de vaso en V de dos cuartos de galón. La Hidroxipropilmetil celulosa (82,52 g, Methocel™ K100M, Dow Chemical, Midland, MI) fue tamizada a través de una criba de malla 20 y añadida al mezclador de 2 cuartos y la combinación mezclada durante 15 minutos. El estearato de magnesio (5,502 g, Mallinckrodt, Philipsburg, NJ) fue tamizado a través de una criba con una malla 20, añadido al mezclador de 2 cuartos y la combinación mezclada durante cerca de 4 minutos. Para preparar las tabletas, la mezcla fue cargada a un Globo Pharma Mini Press (GlobePharma, New Brunswick, NJ) con 2 estaciones de 13/32 herramientas cóncavas estándar (simple/simple). Las tabletas que pesan alrededor de 246mg fueron preparadas conteniendo alrededor de 241 mg de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato que corresponde a alrededor de 190 mg equivalentes de la levodopa.

Tabla 1 Ejemplo de composición de las tabletas SR4

Componente	Porcentaje (% peso)	Peso por Tableta (mg)
Levodopa pro fármaco	82,32	246,16
Lauril sulfato de sodio	0,84	2,51
HPMC (Methocel™ E4M)	0,84	2,51
HPMC (Methocel™ K100M)	15,00	44,85
Estearato de Magnesio	1,00	2,99
Total	100,00	299,02

Las Tabletas SR5

Los gránulos (134 g) preparados de acuerdo con el Ejemplo 4, la hidroxipropilmetilcelulosa (30 g, Methocel™ K100M, Colorcon) y el ácido fumárico (34 g, granular, Spectrum Products Laboratory, Gardena, CA) fueron añadidos a un vaso de mezclado en V (2 cuartos de galón, modelo MaxiBlend-1, GlobePharma, New Brunswick, NJ) y mezclados durante 10 minutos. Fue añadido estearato de magnesio (2 g, Mallinckrodt, Philipsburg, NJ) a la mezcla y mezclado por un mínimo adicional de 3 minutos. Las tabletas fueron preparadas desde la mezcla utilizando una prensa de tabletas modelo XL100de Korsch con el fin de obtener tabletas con un peso promedio de 375 mg ($\pm 5\%$) y una dureza que oscila desde 8 kp a 10 kp.

Para lotes mayores de gránulos (462,14 g, 67% en peso) preparados de acuerdo con el Ejemplo 4 fueron transferidos a un mezclador de vaso en V de dos cuartos de galón. La hidroxipropilmetil celulosa (103,5 g, 15 % en peso, Methocel™ K100M, Colorcon) y el ácido fumárico (117,2 g, 17 % en peso, Spectrum Laboratory Products, Gardena, CA) fueron tamizados a través de una criba de una malla 20 y añadidos al mezclador de vaso en V de dos cuartos de galón y la combinación mezclada durante 15 minutos. El estearato de magnesio (6,9 g, 1,0% en peso, Mallinckrodt, Philipsburg, NJ) fue tamizado a través de una criba de una malla 20 y añadido al mezclador de vaso en V de dos cuartos de galón y la combinación mezclada durante cerca de 4 minutos. Con el fin de preparar las tabletas, la mezcla fue cargada en una prensa GlobePharma Mini Press (GlobePharma, New Brunswick, NJ) con 2 centrales de 13/32 herramientas cóncavas estándar (simple/simple). Las tabletas que pesan alrededor de 246 mg fueron preparadas conteniendo alrededor de 241 mg de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato que corresponden a alrededor de 190 mg equivalentes de la levodopa.

Tabla 2. Ejemplo de composición de las tabletas SR5

Componente	Porcentaje (% peso)	Peso por Tableta (mg)
Levodopa pro fármaco	65,67	246,16
Lauril sulfato de sodio	0,67	2,51
HPMC (Methocel™ E4M)	0,67	2,51
HPMC (Methocel™ K100M)	15,00	56,23
Acido fumárico	17,00	63,72
Estearato de Magnesio	1,00	3,75
Total	100,00	374,08

Los perfiles de disolución para las tabletas SR4 y SR5 se determinaron utilizando el aparato USP II (paletas) con una velocidad de agitación de 50 rpm, una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en 900 mL de 0,1N ácido clorhídrico, pH 1,2. En la **Figura 1** están mostrados los perfiles de disolución (media \pm SD) para las tabletas SR4 y SR5 preparadas de acuerdo a los procedimientos de más arriba.

Ejemplo 6

Análisis de gránulos difracción de rayos X de polvo

El análisis de difracción de rayos x polvo (PXRD) fue realizado usando un difractómetro de rayos X, PANalytical X'Pert Pro X-ray. La fuente de rayos X fue Cu $K_{\alpha 1}$ con tensión de salida de 45 kV y corriente de 40 mA. El instrumento empleado de geometría de para localización Bragg-Brentano con divergencia incidente y aberturas de dispersión fijadas en $1/16$ y $1/8^{\circ}$, respectivamente. Fueron utilizadas las rendijas Soller con un radio de 0,04 mm para ambos, los haces incidentes y los difractados con el fin de eliminar la divergencia axial. Las muestras del polvo (9-12 mg) fueron presionadas suavemente sobre un porta muestras de solo cristal silicio para formar una superficie lisa y las muestras fueron hiladas en 8 seg/revolución en todo el proceso de adquisición de datos. Las muestras se examinaron de 2° a 40° (2θ) con un tamaño de paso de $0,017^{\circ}$ (ángulo 2θ) y una velocidad de exploración de $0,067^{\circ}/\text{seg}$. La adquisición de datos fue controlada y analizado con los programas X'Pert Data Collector Software (versión 2.2d) y el X'Pert Data Viewer (versión 1.2 c) respectivamente.

Los patrones PXRD de los gránulos preparados sin lauril sulfato de sodio (Ejemplo 3) confirman la transformación de la forma anhidra de cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato a la hidratada durante la granulación húmeda de cizalladura alta con un contenido de agua de 9% en peso y 15% en peso (**Figura 3**). El patrón PXRD para el anhidro (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato está mostrado en el patrón A de la **Figura 3** y los patrones PXRD de (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, hidrato obtenidos sin lauril sulfato de sodio y con un contenido de agua de 9 % en peso y 15% en peso tal y como está mostrado en los patrones B y C son características de la forma hidratada.

Tal y como está mostrado en la figura 2, cuando la misma granulación es realizada con 1% de Lauril sulfato de Sodio (SLS), cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato no transforma al hidrato (comparar PXRD de tableta SR5 con 1% SLS, y patrones PXRD en la **Figura 3**). El cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato en tabletas hechas de gránulos que contienen el 1% en peso de Lauril Sulfato de sodio tampoco sufren la conversión de la forma bajo la condición de estrés de 40°C y 75% de HR durante por lo menos cuatro semanas (**Figura 2**).

Ejemplo 7

Estabilidad de las tabletas en plato abierto

Fue determinada la estabilidad de las tabletas en plato abierto SR4 y SR5 preparados de acuerdo con el Ejemplo 5. Fueron evaluados la apariencia, el ensayo, las impurezas/degradantes, el perfil de disolución, el contenido de agua y el PXRD después del de almacenamiento en (a) 2°C a 8°C ; (b) $25^{\circ}\text{C}/60\%$ de HR; y (c) $40^{\circ}\text{C}/20\%$ de HR.

Para la condición de almacenamiento (a) no fueron observados cambios significativos fueron después de 4 semanas. Para las condiciones de almacenamiento (b) y (c) no fueron observados cambios significativos después de 3 meses.

Ejemplo 8

Perfiles farmacocinéticos de la Levodopa después de la administración de tabletas SR4 o SR5

Los farmacocinéticos de la levodopa fueron medidos después de la administración de dos (2) tabletas SR4 ó SR5

(véase el Ejemplo 5) a doce 12 seres humanos sanos en ayunas o alimentados. Una dosis corresponde a 208 mg de levodopa

Los sujetos de dosificación bajo las condiciones de alimentación fueron servidos con un contenido alto de grasa (aproximadamente un 50 por ciento del contenido calórico total de la comida) y una comida alta en calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías) para el desayuno, aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. La comida deriva aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente. Dentro de los 10 minutos siguientes después de consumo del desayuno de grasa alta, los sujetos recibieron la dosis del pre medicamento de levodopa como tabletas SR4 ó SR5 con 240 mL de agua no carbonatada.

Las muestras de sangre (5 mL) fueron recolectadas en tubos Vacutainers[®] o Monovette[®] que contenían potasio K2-EDTA. Fueron añadidos seiscientos cincuenta (650) mL de meta bisulfito de sodio al 10% a los tubos dentro de 1 minuto de la recogida de la sangre y los tubos invertidos suavemente de 10 a 15 veces. A los 2 minutos de la recogida de la sangre, fue transferido 1 mL de sangre entera a tubos Nalgene Cryovial que contenían 3 mL de medio de enfriamiento refrigerado. Estos tubos fueron invertidos suavemente de 10 a 15 veces y turbillonados durante 30 segundos hacia abajo y 30 segundos boca arriba. Dentro de los 30 segundos del enfriamiento, las muestras de sangre fueron almacenadas a -70 ± 10 ° C antes del análisis.

La concentración de levodopa en las muestras de sangre fue determinada utilizando los métodos LC-MS/MS sensibles y específicos. La concentración de los datos fue analizada por métodos de no compartimentación utilizando el programa WinNonlin[™] (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Fueron determinados los siguientes parámetros farmacocinéticos: C_{max} (concentración máxima), T_{max} (tiempo de concentración máxima), C_8 (concentración a las 8 horas), Kel (constante de tasa de eliminación terminal), $T_{1/2}$ (vida media de eliminación aparente (calculado como $0,693/Kel$), AUC_{inf} (área bajo la curva extrapolada del tiempo de concentración de sangre hasta el infinito calculada como $AUC_{inf} = AUC_{last} C_t/Kel$ donde C_t es la última concentración cuantificable y Kel es la constante de tasa de eliminación terminal) y F_{rel} (%) es la biodisponibilidad oral relativa de la levodopa.

Los perfiles farmacocinéticos de la levodopa (media \pm SD) después de la administración oral de tabletas SR4 ó SR5 para los sujetos alimentados o en ayunas están mostrados en la **Figura 4** y en la **Figura 5**, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de la levodopa después de la administración oral de las tabletas SR4 ó SR5 están proporcionados en la **Tabla 3** y en la **Tabla 4**, respectivamente.

Tabla 3. Parámetros fármaco cinéticos después de la administración de las formas de dosificación SR4 ó SR5 a sujetos en ayunas

Tratamiento	N	Media (SD) de parámetros fármaco cinéticos para la Levodopa					
		C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (µg*hr/mL)	C_8 (µg/mL)	F_{rel} (%)
SR4 en ayunas	12	0,76 (0,17)	1,88 (1,05)	2,37 (0,45)	3,88 (0,81)	0,14 (0,07)	61,7 (8,8)
SR4 en ayunas	12	0,70 (0,21)	2,75 (1,20)	2,96 (0,88)	3,78 (1,04)	1,163 (0,11)	59,4 (7,6)

Tabla 4. Parámetros fármaco cinéticos después de la administración de las formas de dosificación SR4 ó SR5 a sujetos alimentados

Tratamiento	N	Media (SD) de parámetros fármaco cinéticos para la Levodopa					
		C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (µg*hr/mL)	C_8 (µg/mL)	F_{rel} (%)
SR4 alimentados	12	0,88 (0,34)	4,42 (1,08)	2,29 (0,76)	5,22 (1,68)	0,40 (0,16)	76,3 (13,8)
SR4 alimentados	12	0,78 (0,28)	4,58 (1,24)	2,83 (1,17)	5,07 (1,43)	0,37 (0,14)	74,2 (10,6)

Ejemplo 9
Las Tabletás Bicapa

Las tabletas bicapa de que contienen cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato (pro fármaco de levodopa) y carbidopa fueron preparadas de acuerdo con el siguiente procedimiento. La Hipromelosa 2910, la Hipromelosa 2208, el lauril sulfato de sodio, el manitol (p. ej., Pearlitol[®] 100SD, Pearlitol[®] 200SD, y Pearlitol[®] 50 C), la celulosa microcristalina (E4M Premium, Dow Chemical) y la Crospovidona (p. ej., Poliplasdone[®] XL-10) fueron tamizados a través de un criba de malla numero 30, el estearato de magnesio (2257 no bovino, Mallickrodt) fue tamizado a través de una criba con una malla número 60. El Manitol (Pearlitol[®] 100 SD, Roquette), la carbidopa (Sochinaz), la Crospovidona (Poliplasdone[®] XL-10, ISP Technologies) y la celulosa microcristalina (Avicel[®] PH-101, FMC BioPolimer) fueron cargados en un granulador de cizalladura alta y mezclados con el impulsor en marcha y la cuchilla apagado. La mezcla de cizalladura alta que contenía carbidopa y el estearato de magnesio tamizados fueron cargados en un mezclador en V y mezclados. La mezcla final de carbidopa fue descargada desde el mezclador en V y almacenada en bolsas de polietileno de doble cierre hasta la producción de las tabletas.

El cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato, la Hipromelosa 2910 y el lauril sulfato de sodio (SLS) (S529, Fisher Scientific) fueron cargados en un granulador de cizalladura alta y fue añadida agua 7,2% en peso a 9,7% en peso con el impulsor y el interruptor en marcha con el fin de producir los gránulos. Los gránulos húmedos conteniendo el pro fármaco de levodopa fue pasado a través de un Quadro Comil. Los gránulos molido fueron entonces secados en un secador de lecho fluidizado hasta que el LOD fue < 1,0%. Los gránulos secos que contenían pro fármaco de levodopa fueron pasados a través de un Quadro Comil. La Hipromelosa 2208 (K100M Premium CR, Dow Chemical) fue intercalado entre dos mitades de gránulos molidos y secados en un mezclador en V y la combinación mezclada. Fue añadido el estearato de magnesio a la mezcla que contiene gránulos de pro fármaco de levodopa y mezclado. La mezcla final que contiene gránulos de pro fármaco de levodopa fue descargada desde el mezclador en V y almacenada en bolsas de polietileno de doble cierre hasta la producción de las tabletas.

Las tabletas bicapa fueron preparadas mediante la compresión de mezclas del pro fármaco de levodopa y carbidopa utilizando herramientas estándar, cóncavas de 3/8 pulgadas en redondo. Para preparar la suspensión del recubrimiento fue primero pesada agua purificada y fue añadida Opadry al agua con agitación. Después de aproximadamente 1,5 horas de mezclado, la suspensión fue cribada a través de una malla número 30. Las tabletas bicapa fueron recubiertas con una película hasta que fue alcanzado el peso objetivo de la capa.

También fueron preparadas tabletas bicapa comprendiendo los componentes y cantidades similares utilizando procedimientos similares.

La composición de las diversas tabletas bicapa que contienen el cristalino (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato (profármaco de levodopa) y carbidopa está proporcionadas en las Tablas 5-11. Fueron producidas las tabletas con las composiciones que están mostradas en las Tablas 5 y 7-11, mientras que las composiciones que está mostradas en la Tabla 6 representan los rangos propuestos para las diversas dosis de pro fármaco de levodopa. El pro fármaco de levodopa (forma libre) se refiere a la cantidad de (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y no incluye el peso de la sal de mesilato. El peso de (2R)-2-fenilcarboniloxipropil (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato es 1.268 veces mayor que el peso de la forma libre (2R)-2-2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato.

Tabla 5. Composición de las tabletas bicapa que contienen 190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) y 25 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	% en peso / capa	mg/tableta	% en peso / tableta
Pro fármaco de Levodopa	88,1	246,9	59,5
HPMC-E4M	2,75	7,7	1,8
Lauril sulfato de sodio	0,9	2,5	0,6
HPMC-K100M	8,0	22,4	5,4
Estearato de Magnesio	0,25	0,7	0,2
Total en la capa de profármaco de Levodopa	100	280,2	67,5

(Continuación)

Componente de la Tableta	% en peso / capa	mg/tableta	% en peso / tableta
Carbidopa	20,0	27,0	6,5
Avicel [®] PH-101	19,0	25,7	6,2
Pearlitol [®] 100SD	46,75	63,1	15,2
Pearlitol [®] 50C	10,0	13,5	3,2
Polyplasdone [®] XL-10	3,0	4,0	1,0
Estearato de Magnesio	1,25	1,7	0,4
Total en la capa de Carbidopa	100,0	135,0	32,5
Recubrimiento (Opadry Pink 03K94010)	N/D	16,6	4,0
Total Tableta	N/D	431,8	104,0

Tabla 6. Composición de las tabletas bicapa que contienen 95 g de pro fármaco de Levodopa (forma libre) y 12,5-50 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	Dosis (pro fármaco de levodopa (forma libre) (mg)/carbidopa (mg))				
	95/12,5	190/25	285/37,5	380/50	380/20
	% peso/capa	% peso/capa	% peso/capa	% peso/capa	% peso/capa
Pro fármaco de Levodopa	71,5-88	76,5-93	76,5-93	76,5-93	76,5-93
Hipromelosa 2910 (4M cps)	0,5-3	0,5-3	0,5-3	0,5-3	0,5-3
Lauril sulfato de sodio	0,5-2,0	0,5-2,0	0,5-2,0	0,5-2,0	0,5-2,0

Hipromelosa 2208 (100M cps)	10-20	5-15	5-15	3-15	3-15
Estearato de Magnesio	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2
Carbidopa	15-30	15-30	15-30	15-30	15-30
Celulosa microcristalina	15-40	15-40	15-40	15-40	15-40
Manitol	35-60	35-60	35-60	35-60	35-60
Crospovidona	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Estearato de Magnesio	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

Tabla 7. Composición de las tabletas bicapa que contienen 190 mg de pro fármaco levodopa (forma libre) y 25 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	a b	c	d	e	f	g h	h
	%peso/capa	%peso/capa	%peso/capa	%peso/capa	%peso/capa	%peso/capa	%peso/capa
Pro fármaco de Levodopa	89,7	87,2	84,8	82,4	89,52	87,6	88,56
Hipromelosa 2910 (4M cps)	0,9	0,9	0,9	0,8	2,8	2,74	2,77
Lauril sulfato de sodio	0,9	0,9	0,9	0,8	0,93	0,91	0,92
Hipromelosa 2208 (100M cps)	7,5	10	12,5	15	6	8	7
Estearato de Magnesio	1	1	1	1	0,75	0,75	0,75
Carbidopa	20	20	20	20	20	20	20
Celulosa microcristalina	38	38	38	38	19	19	19
Manitol	38	38	38	38	57	57	57
Crospovidona	3	3	3	3	3	3	3
Estearato de Magnesio	1	1	1	1	1	1	1

5

Tabla 8. Composición de las tabletas bicapa BL2-A y BL2-B que contienen 190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) y 25 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	BL2-A/B (190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) / (25 mg carbidopa)		
	% peso/capa	mg/tableta	% peso /tableta
Pro fármaco de Levodopa (sal mesilato)	87,3	240,7	58,6
HPMC-E4M	2,7	7,6	1,8
Lauril sulfato de sodio	0,9	2,5	0,6
HPMC-K100M	8,0	22,0	5,4
Estearato de Magnesio	1,0	2,8	0,6
Total por capa en pro fármaco levodopa	100,0	275,6	67,0
Carbidopa Monohidrato	20,0	27,0	6,6
Avicel [®] PH-101	19,0	25,7	6,3
Pearlitol [®] 100SD	57,0	77,0	18,8
Polyplasdone [®] XL-10	3,0	4,0	1,0
Estearato de Magnesio	1,0	1,3	0,3
Total en la capa de Carbidopa	100,0	135,0	33,0
Recubrimiento (Opadry Pink 03K94010)	N/D	16,4	4,0
Total Tableta	N/D	427,0	104,0

10

Tabla 9. Composición de las tabletas bicapa BL2-C que contienen 190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) y 25 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	BL2-C (190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) / (25 mg carbidopa)		
	% peso/capa	mg/tableta	% peso /tableta
Pro fármaco de Levodopa (sal mesilato)	87,8	240,7	58,9
HPMC-E4M	2,8	7,6	1,8
Lauril sulfato de sodio	0,9	2,5	0,6
HPMC-K100M	8,0	21,9	5,4
Estearato de Magnesio	0,50	1,3	0,3

Total por capa en pro fármaco levodopa	100,0	274,0	67,0
Carbidopa Monohidrato	20,0	27,0	6,6
Avicel [®] PH-101	19,0	25,7	6,3
Pearlitol [®] 100SD	52,0	70,2	17,1
Pearlitol [®] 50C	5,0	6,8	1,7
Polyplasdone [®] XL-10	3,0	4,0	1,0
Estearato de Magnesio	1,0	1,3	0,3
Total en la capa de Carbidopa	100,0	135,0	33,0
Recubrimiento (Opadry Pink 03K94010)	N/D	16,4	4,0
Total Tableta	N/D	425,4	104,0

Tabla 10. Composición de las tabletas bicapa BL2-D que contienen 190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) y 25 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	BL2-D (190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) / (25 mg carbidopa)		
	% peso/capa	mg/tableta	% peso /tableta
Pro fármaco de Levodopa (sal mesilato)	88,1	246,9	59,5
HPMC-E4M	2,75	7,7	1,8
Lauril sulfato de sodio	0,9	2,5	0,6
HPMC-K100M	8,0	22,4	5,4
Estearato de Magnesio	0,25	0,7	0,2
Total por capa en pro fármaco levodopa	100,0	280,2	67,5
Carbidopa Monohidrato	20,0	27,0	6,5
Avicel [®] PH-101	19,0	25,7	6,2
Pearlitol [®] 100SD	46,75	63,1	15,2
Pearlitol [®] 50C	10,0	13,5	3,2
Polyplasdone [®] XL-10	3,0	4,0	1,0
Estearato de Magnesio	1,25	1,7	0,4
Total en la capa de Carbidopa	100,0	135,0	32,5
Recubrimiento (Opadry Pink 03K94010)	N/D	16,4	4,0
Total Tableta	N/D	425,4	104,0

5

Tabla 11. Composición de las tabletas bicapa BL2-E que contienen 190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) y 25 mg de carbidopa

Componente de la Tableta	BL2-E (190 mg de pro fármaco de levodopa (forma libre) / (25 mg carbidopa)		
	% peso/capa	mg/tableta	% peso /tableta
Pro fármaco de Levodopa (sal mesilato)	85,4	246,9	58,2
HPMC-E4M	2,7	7,7	1,8
Lauril sulfato de sodio	0,9	2,6	0,6
HPMC-K100M	10,0	28,8	6,8
Estearato de Magnesio	1,0	2,9	0,7
Total por capa en pro fármaco levodopa	100,0	275,6	67,0
Carbidopa Monohidrato	20,0	27,0	6,6
Avicel [®] PH-101	19,0	25,7	6,3
Pearlitol [®] 100SD	57,0	77,0	18,8
Polyplasdone [®] XL-10	3,0	4,0	0,9
Estearato de Magnesio	1,0	1,3	0,3
Total en la capa de Carbidopa	100,0	135,0	31,8
Recubrimiento (Opadry Pink 03K94010)	N/D	29,6	7,0
Total Tableta	N/D	452,6	107,0

10

Ejemplo 10 **Perfiles de disolución para las Tableticas Bicapa**

15

Los perfiles de disolución para las tabletas bicapa fueron obtenidos utilizando un aparato de paletas USP (Tipo II) con plomos en 900 mL de ácido clorhídrico de 0,1 N con un pH de 1,2 ó un pH 5,0 y una temperatura de 37° C. El medio de disolución fue agitado a 50 rpm. Las muestras fueron retiradas y filtradas a los 15, 30 y 45 minutos para la carbidopa; y a 0,5, 0,75, 2, 4, 6, 9 y 12 horas para el pro fármaco de levodopa. Las muestras fueron analizadas por HPLC con detección UV a 280 nm contra estándares externos de carbidopa y de pro fármaco de levodopa.

En la figura 6 están mostrados los perfiles representativos de disolución de pro fármaco de levodopa (media \pm SD) en pH 1,2 ó pH 5,0 para las tabletas bicapa recubiertas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 9 y que tienen la composición descrita en la Tabla 5.

- 5 En la figura 7 están mostrados los perfiles representativos de disolución de pro fármaco de levodopa (media \pm SD) en pH 1,2 (normalizadas a liberación 100% en 12 horas) para las tabletas bicapa sin recubrimiento preparadas de acuerdo con el Ejemplo 9, comprimidos a 15 kN y que tienen la composición descrita en la Tabla 7 para las formulaciones - 136, -137, -138, -144.
- 10 Los perfiles de disolución representativos de pro fármaco de levodopa y carbidopa (media \pm SD) para preparar tabletas bicapa recubiertas de acuerdo con el Ejemplo 9 y que tienen las composiciones descritas en las Tablas 8-11 están mostrados en la **Figura 8** y en la **Figura 9**, respectivamente.

Ejemplo 11

Ensayo Clínico en Sujetos con la Enfermedad de Parkinson

La eficacia del pro fármaco de levodopa administrada como tabletas bicapa BL2 con carbidopa está actualmente siendo evaluada en una Fase 2 aleatoria, de un estudio transversal doble ciego, doble simulación, en sujetos con la enfermedad de Parkinson. El tratamiento de estudio utiliza las tabletas BL2 (tabletas bicapa de pro fármaco de 190 mg de levodopa (forma libre) / 25 mg carbidopa), sobre encapsuladas (O/E) Sinemet[®] (tabletas con 100 mg de levodopa / 25 mg carbidopa) y placebos coincidentes para cada tratamiento. Los sujetos son asignados aleatoriamente en una relación de asignación de 1:1:1:1 a 1 de 4 secuencias de tratamiento.

La eficacia fue evaluada utilizando la Escala de Valoración Unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS) (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) a intervalos durante el estudio. Un (off/on) encendido/apagado diario mantenido por los sujetos es utilizado para capturar los efectos de desgaste en condiciones motoras diversas motor incluyendo: "off" - cuando la medicación ha sido usada y ya no proporciona beneficio a la movilidad, lentitud y rigidez; "on sin discinesia" - cuando la medicación está proporcionando beneficio en cuanto a movilidad, lentitud y rigidez y el sujeto no está experimentando discinesia tardía (torsiones involuntarias, movimientos de giro); "on con discinesia no problemática" - cuando la medicación está proporcionando beneficio en cuanto a movilidad, lentitud y rigidez. El sujeto está experimentando discinesia tardía (torsiones involuntarias, movimientos de giro), pero ello no interferir con las funciones o causa un malestar significativo; y "on con discinesia problemática" - cuando la medicación está proporcionando beneficio en cuanto a movilidad, lentitud y rigidez. El sujeto está experimentando discinesia (torsiones involuntarias, movimientos de giro) que interfieren con las funciones o causa malestar significativo. El cambio total desde el inicio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson es evaluado utilizando tanto investigador calificado y paciente clasificado una Impresión Total Clínica de Mejoría (CGI-I) (Clinical Global Impression of Improvement).

El cambio desde el inicio (la línea de base) en promedio diario de tiempo apagado (off) es determinado en el final de los periodos de tratamiento doble ciego. Los cambios en el promedio diario de tiempo encendido (on), significa promedio diario de tiempos "on" sin discinesia problemática, significa promedio diario de tiempos "on" con discinesia (problemática o no problemática), significa promedio diario de tiempos "on" con discinesia problemática, porcentaje de tiempos despierto "off", porcentaje de tiempo despierto "on", son también evaluadas las puntuaciones de la subescala UPDRS II (ADL) y III (Motora) y puntuaciones de la subescala PDQ-39. Fueron también analizadas, la proporción de sujetos que obtienen $\geq 30\%$ de aumento desde el inicio (la línea de base) en el promedio diario de tiempo "off", la proporción de sujetos que obtienen $\geq 30\%$ de aumento desde la línea de promedio diario de tiempo "on" sin discinesia problemática y la proporción de respondedores con "muy mejorado" o "mucho mejor" en la investigador calificado y paciente clasificado Impresión Total Clínica de Mejoría (CGI-I). Fueron registrados los eventos adversos. Son examinadas la mediana del número de días con discinesia y la mediana de duración de tiempo diario on con discinesia desde de los datos diarios de encendido/apagado por tipo (problemáticos y no problemáticos) y determinadas por tratamiento dentro de cada fase.

En adición al estudio de la eficacia, determinados sujetos están participando en una evaluación farmacocinética. Para los sujetos que están participando en el estudio farmacocinético, se recogieron muestras de sangre en tubos Vacutainers[®] o Monovette[®] que contienen K2-EDTA a intervalos después de la administración de tabletas BL2 o Sinemet[®]. Se toman muestras de sangre dentro de alrededor de 5 minutos del punto del tiempo de muestreo nominal especificado después la dosis, por ejemplo, 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 y 16 horas después de la dosis. Las muestras son inactivadas dentro de 1 minuto y centrifugadas dentro de los 15 minutos). Las muestras de plasma son analizadas por un método sensible y específico de LC-MS/MS para la determinación de las concentraciones de levodopa, 3.O-metildopa, carbidopa y otros posibles metabolitos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
El cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende gránulos, en donde los gránulos comprenden:
alrededor del 90% en peso a alrededor del 99-% peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y
alrededor de 0,5 % en peso a alrededor del 2% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde él % en peso está basado en el peso en seco total de los gránulos.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es lauril sulfato de sodio.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:
alrededor del 50% en peso a alrededor del 90-% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato
alrededor del 0,5 % en peso entre a alrededor del 2,0% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
alrededor del 6% en peso a alrededor del 20% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
alrededor del 0.5% peso a alrededor del 2,0% en peso de estearato de magnesio;
en donde él % de peso se basa en el peso en seco total de la composición.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende un inhibidor de descarboxilasa amino ácido L-aromático, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa o una combinación de un inhibidor de descarboxilasa amino ácido L-aromático y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
7. Una forma de dosificación de tableta oral que comprende:
Cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato; y un C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 7, que comprende gránulos en donde los gránulos comprenden:
alrededor del 90% en peso a alrededor del 99-% peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato;
alrededor del 0,5 % en peso a alrededor del 2% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde él % en peso está basado en el peso en seco total de los gránulos.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 7, en donde el C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es lauril sulfato de sodio.
10. La forma de dosificación de la reivindicación 7, que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. La forma de dosificación de la reivindicación 7, que comprende:
alrededor del 50% en peso a alrededor del 90-% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato
alrededor del 0,5 % de peso a alrededor del 2,0% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
alrededor del 6% en peso a alrededor del 20% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2% en peso de estearato de magnesio;
en donde él % de peso está basado en el peso seco total de la forma de dosificación.
12. La forma de dosificación de la reivindicación 7, que comprende un inhibidor de la descarboxilasa amino ácido L-aromático, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa o una combinación de un inhibidor de la descarboxilasa amino ácido L-aromático y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
13. La forma de dosificación de la reivindicación 8, en donde el C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es lauril sulfato de sodio.

- 5 **14.** La forma de dosificación de la reivindicación 7, que cuando situado en 0,1 N de HCl, con un pH 1,2 a 37° C y agitado a 50 rpm, libera alrededor del 28% a alrededor del 58% de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato dentro de alrededor de 2 horas, alrededor del 40% a alrededor del 70% dentro de alrededor de 4 horas, alrededor del 67% a alrededor del 97% dentro de alrededor de 9 horas y más de alrededor del 80% dentro de alrededor de 18 horas.
- 10 **15.** La forma de dosificación de la reivindicación 7, que es una bicapa tableta forma de dosificación que comprende:
una primera capa que comprende cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una segunda capa que comprende un inhibidor de la decarboxilasa ácido amino L-aromático.
- 15 **16.** La forma de dosificación de la reivindicación 15, en la que el C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es lauril sulfato de sodio y el inhibidor de decarboxilasa amino ácido L-aromático es carbidopa.
- 20 **17.** La forma de dosificación de la reivindicación 15, en donde:
la primera capa se compone de alrededor del 70% en peso a alrededor del 95% en peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato y alrededor del 0,5 % en peso a alrededor del 3% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
25 la segunda capa compone de alrededor del 15% en peso a alrededor del 30% en peso de un inhibidor de decarboxilasa amino ácido L-aromático.
- 30 **18.** La forma de dosificación de la reivindicación 15, en donde la primera capa compone de gránulos, en donde los gránulos comprenden:
alrededor del 90% en peso a alrededor del 99% peso de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato;
alrededor del 0,5% en peso a alrededor del 2% en peso de C₆₋₁₈ alquil sulfato o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde el % de peso esta basado en el peso en seco total de los gránulos.
- 35 **19.** La forma de dosificación de la reivindicación 7, que cuando situado en 0,1 N de HCl, con un pH 1,2 a 37° C y agitado a 50 rpm, libera alrededor del 28% a alrededor del 58% de cristalino (2*R*)-2-fenilcarboniloxipropil (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato mesilato dentro de alrededor de 2 horas, alrededor del 50% a alrededor del 80% dentro de alrededor de 4 horas y más de alrededor de 80% dentro de alrededor de 12 horas.
- 40 **20.** La composición farmacéutica de reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad de esquizofrenia, de un trastorno de deficiencia del conocimiento, del síndrome de piernas inquietas, de un trastorno del movimiento periódico de las extremidades, de discinesia tardía, de la enfermedad de Huntington, de la hipertensión y la somnolencia diurna excesiva.
- 45 **21.** La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 50 **22.** La forma de dosificación de tableta de cualquiera de las reivindicaciones 7 y 15 para el uso en un método de tratar una enfermedad elegida de entre la esquizofrenia, de un trastorno de deficiencia del conocimiento, del síndrome de piernas inquietas, de un trastorno del movimiento periódico de las extremidades, de discinesia tardía, de la enfermedad de Huntington, de la hipertensión y la somnolencia diurna excesiva.
- 55 **23.** La forma de dosificación en tableta de cualquiera de las reivindicaciones 7 y 15 para el uso en un método de tratar la enfermedad de Parkinson.

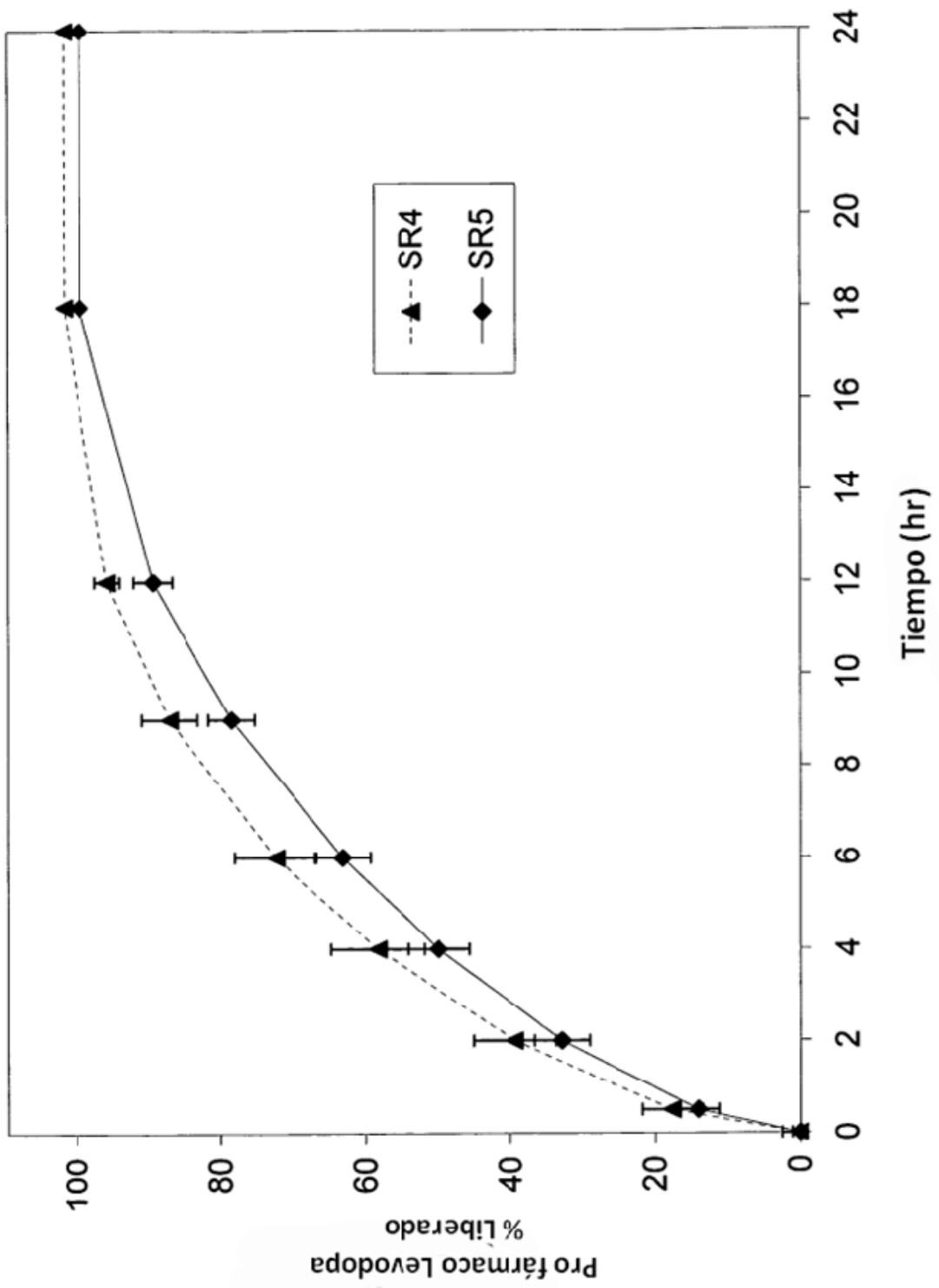


Figura 1

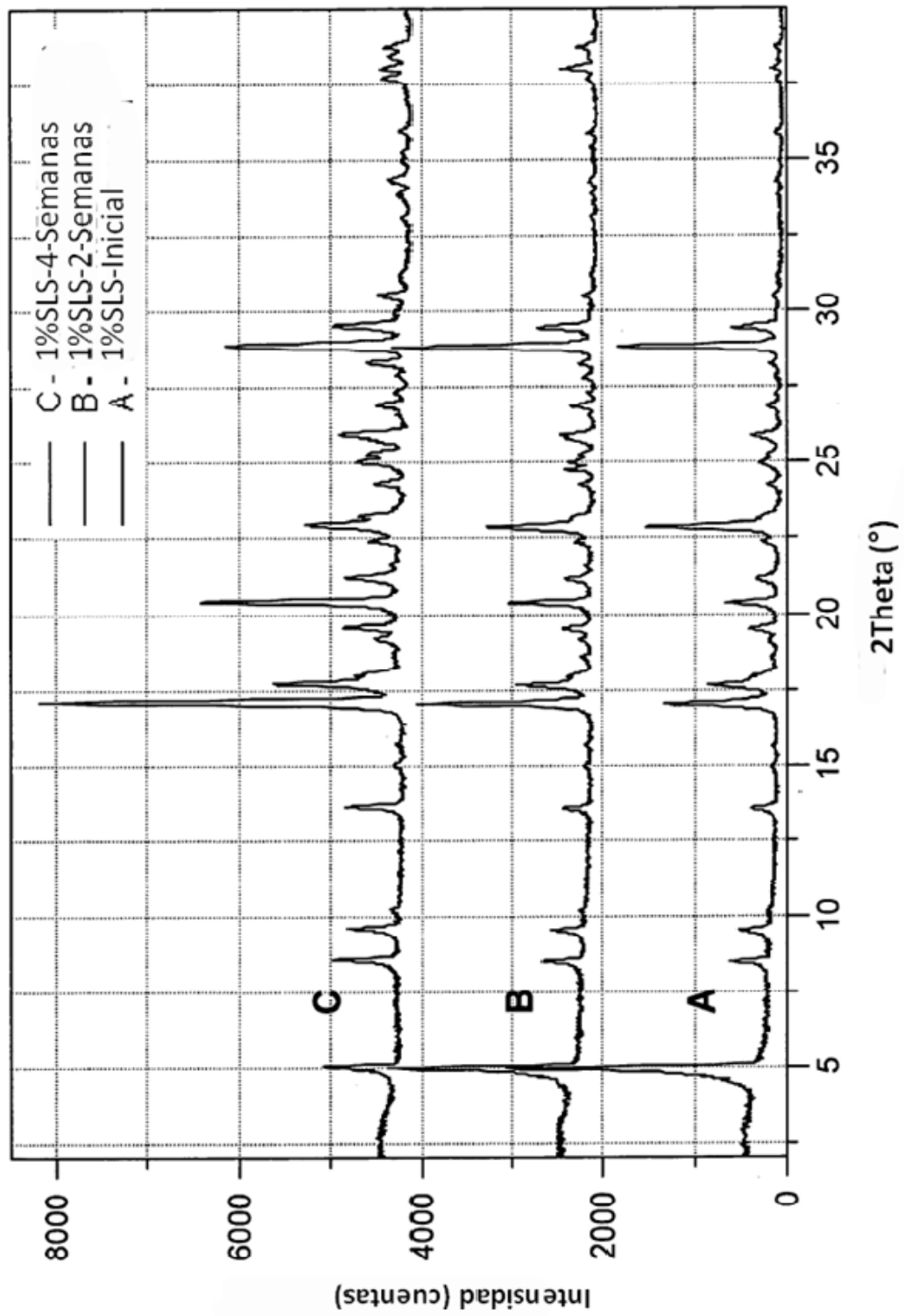


Figura 2

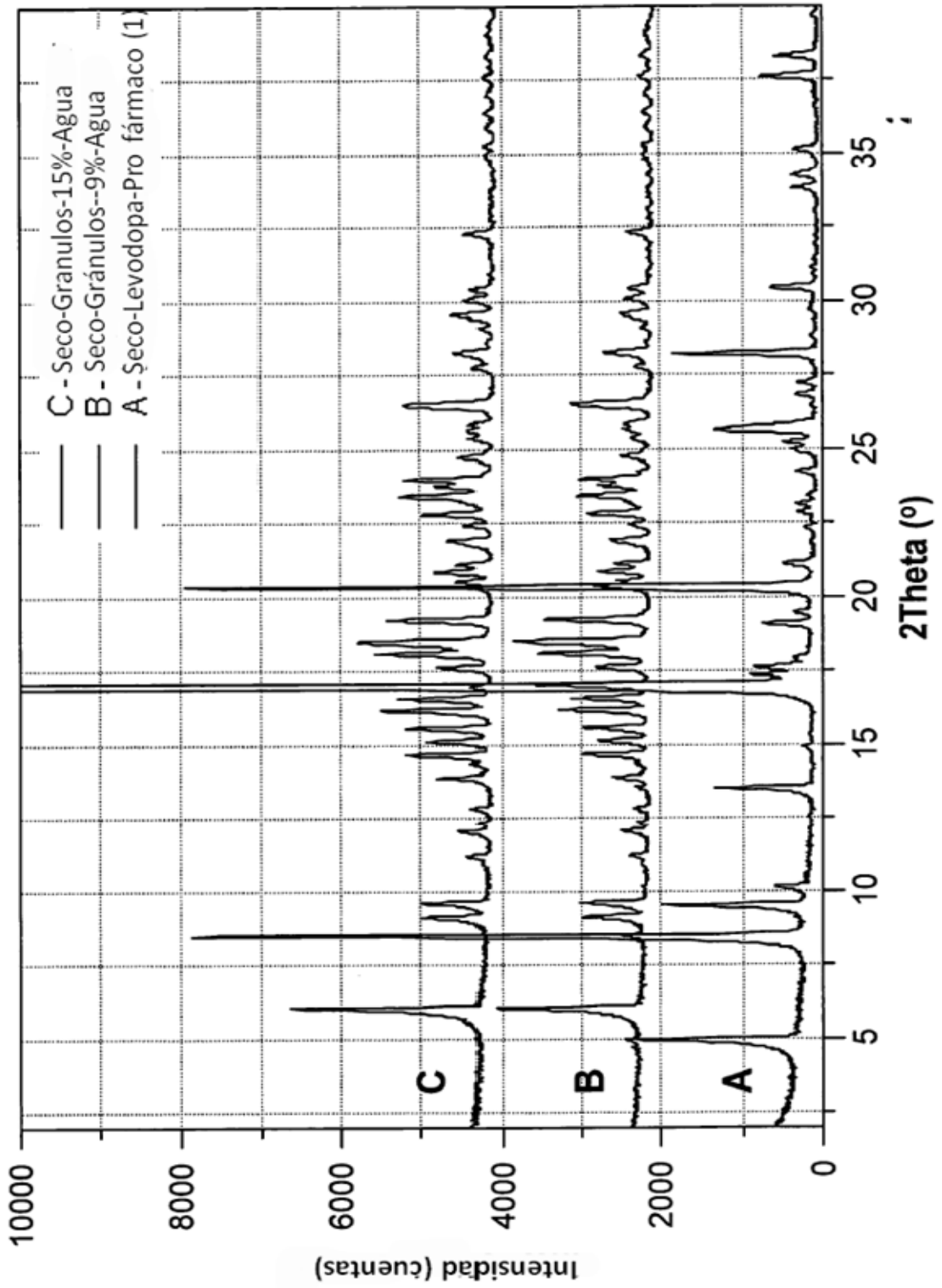


Figura 3

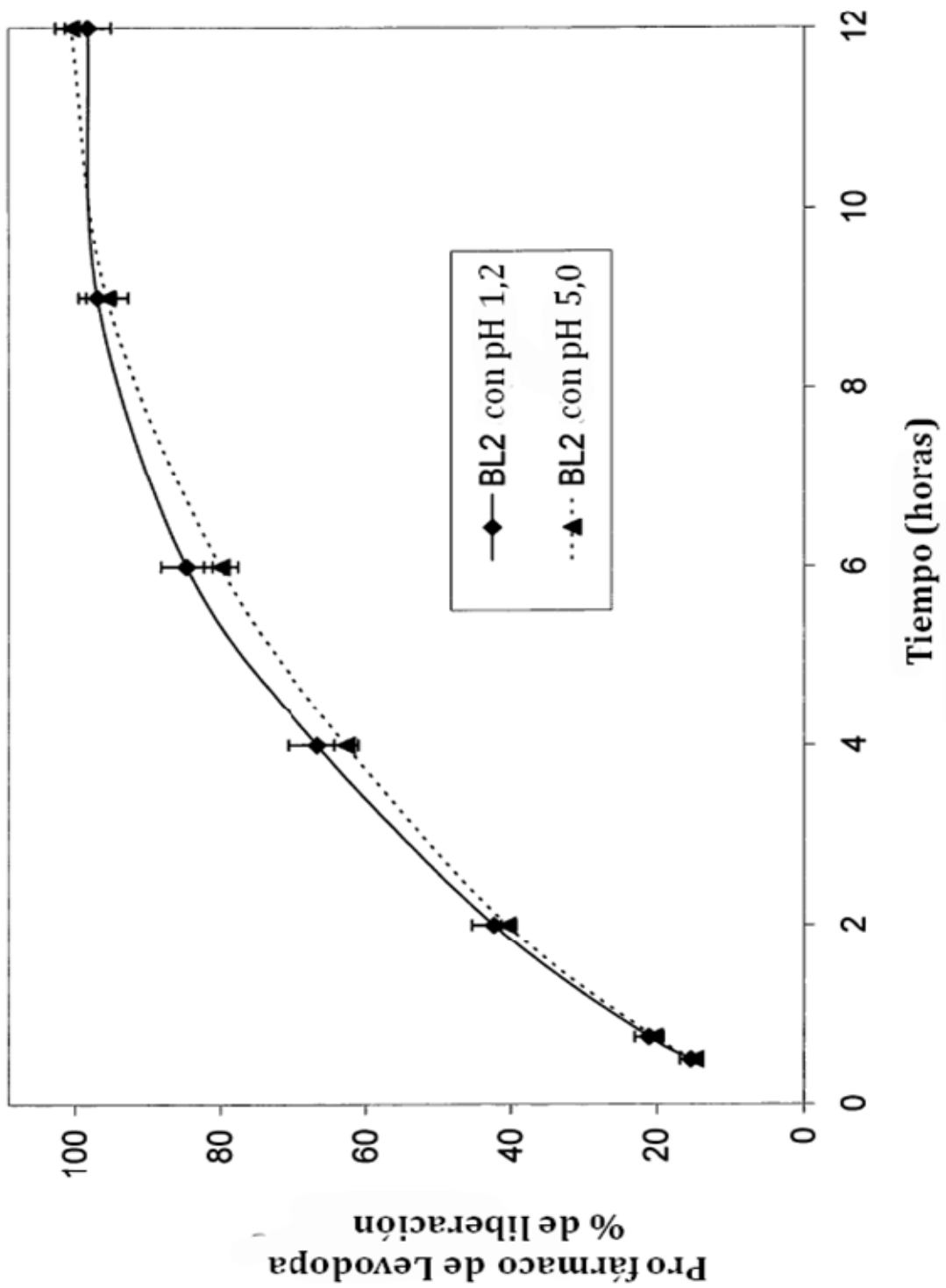
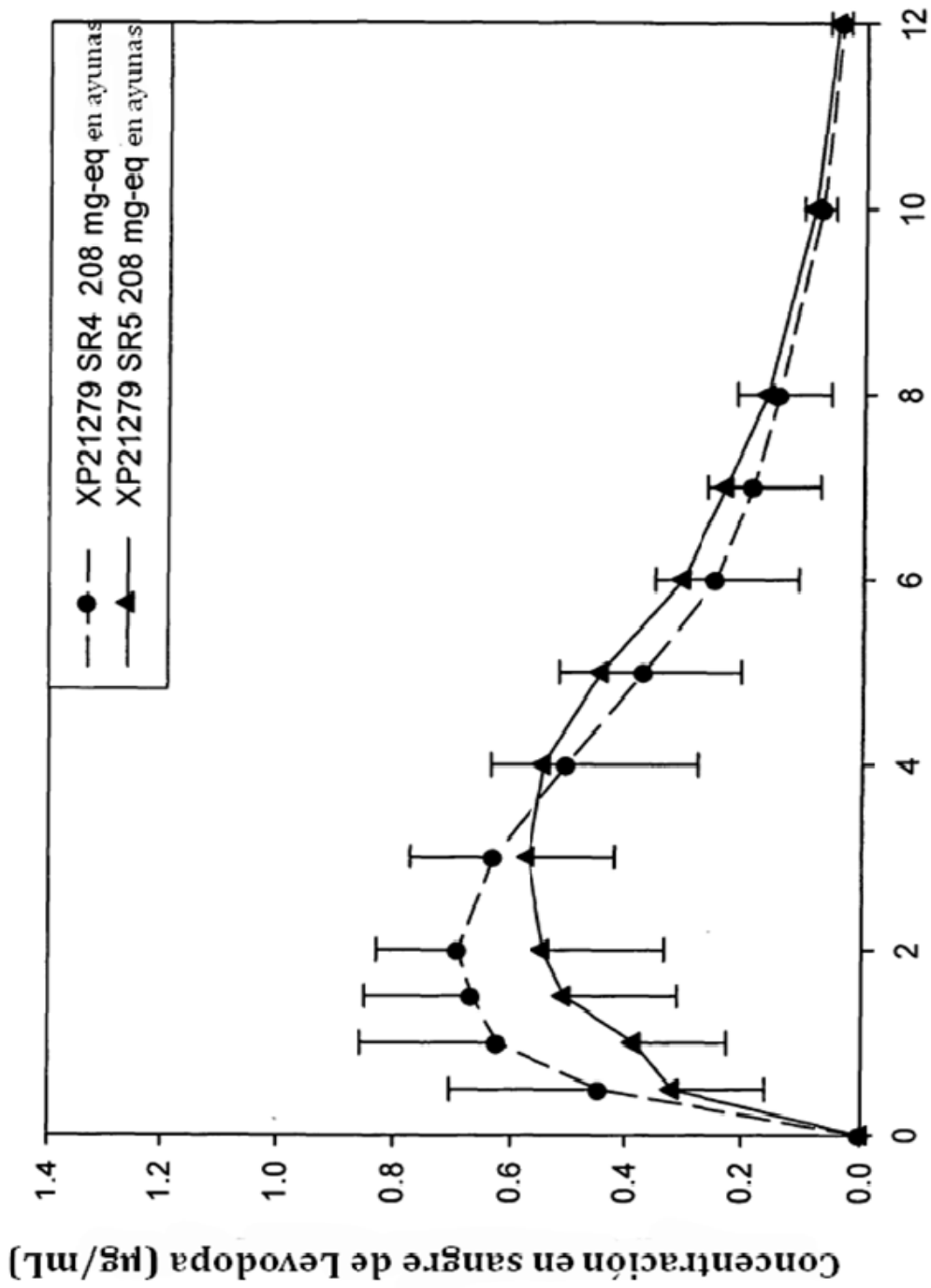
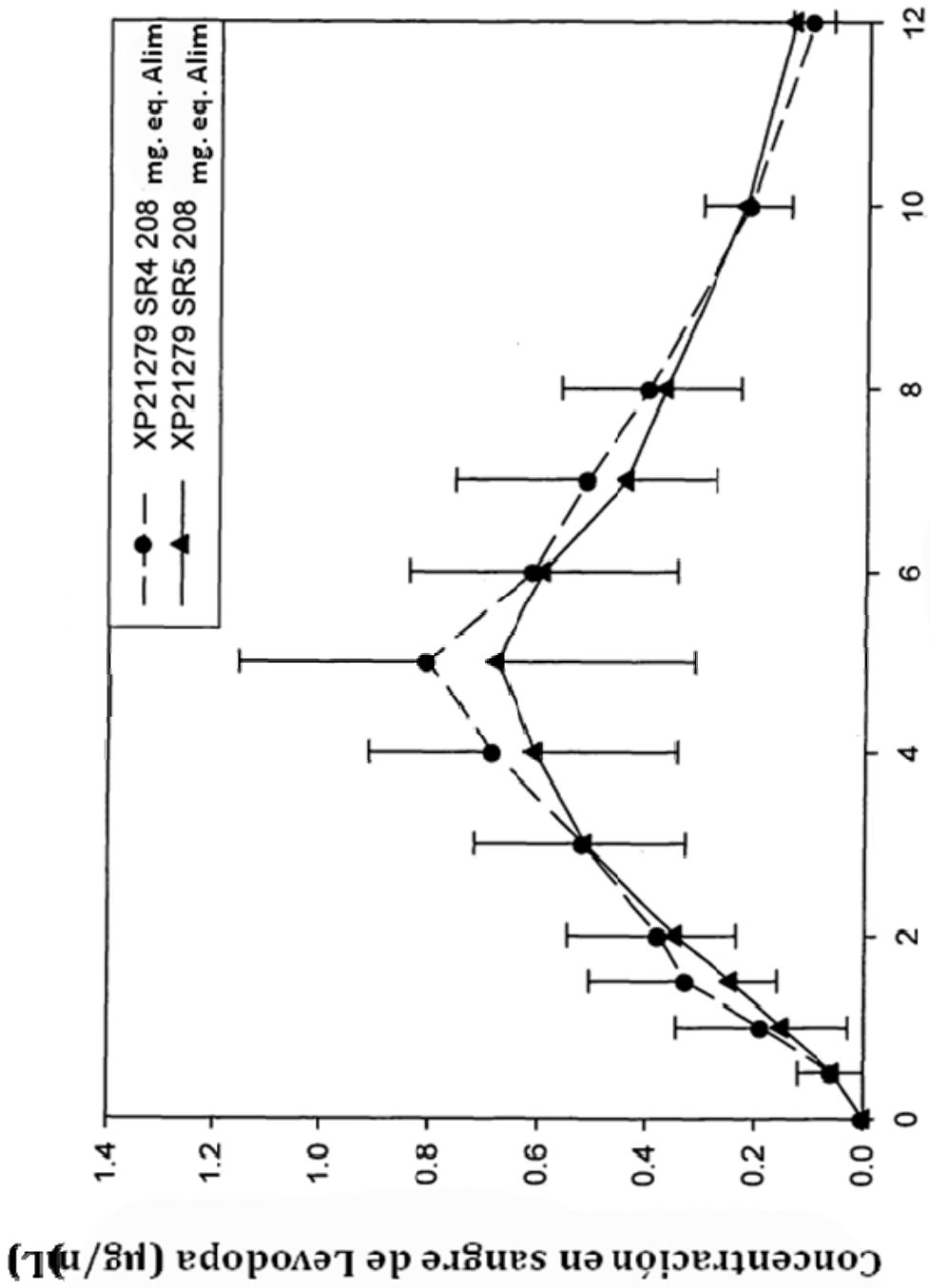


Figura 4



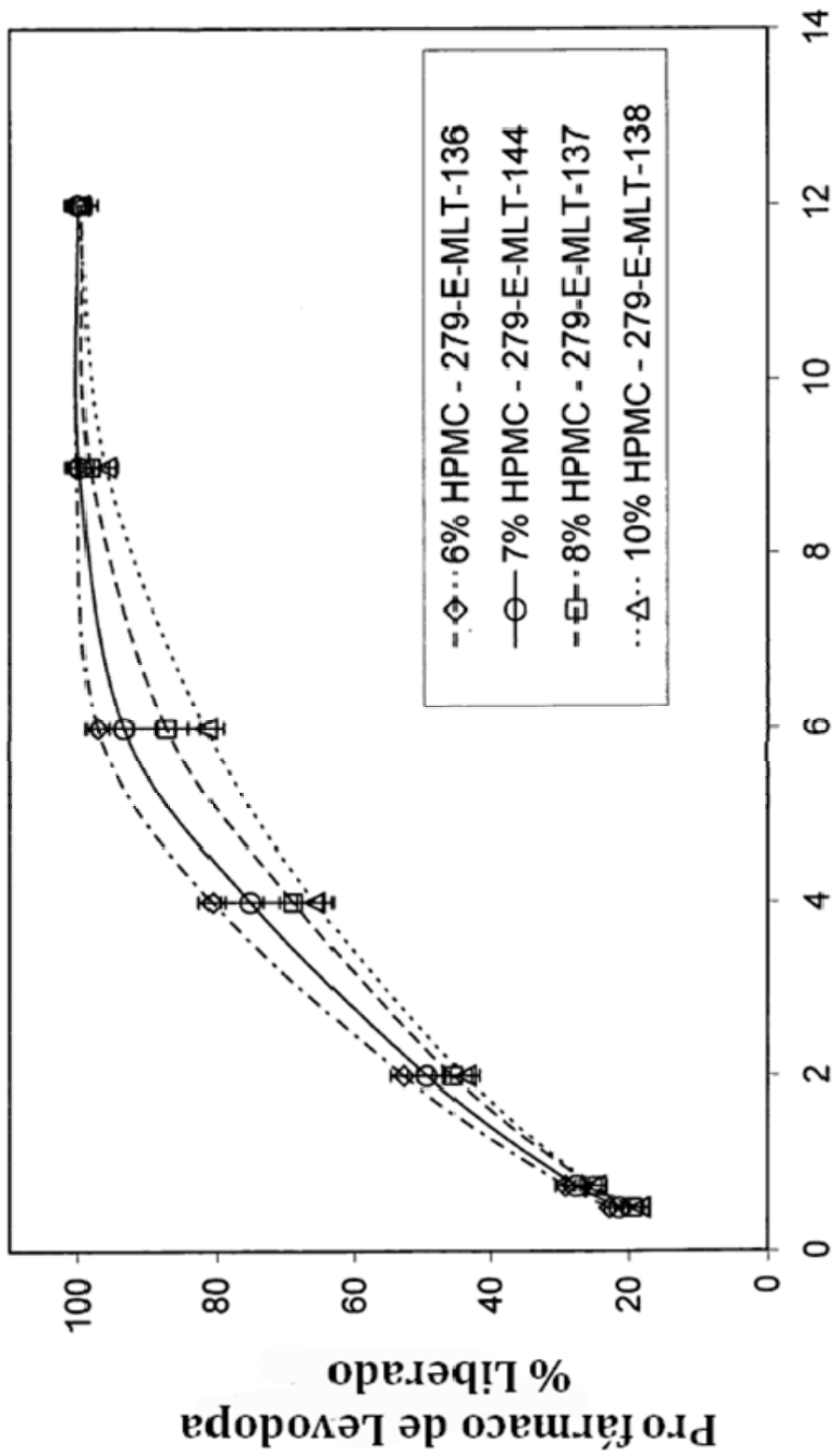
Tiempo (hr)

Figura 5



Tiempo (hr)

Figura 6



Tiempo (horas)

Figura 7

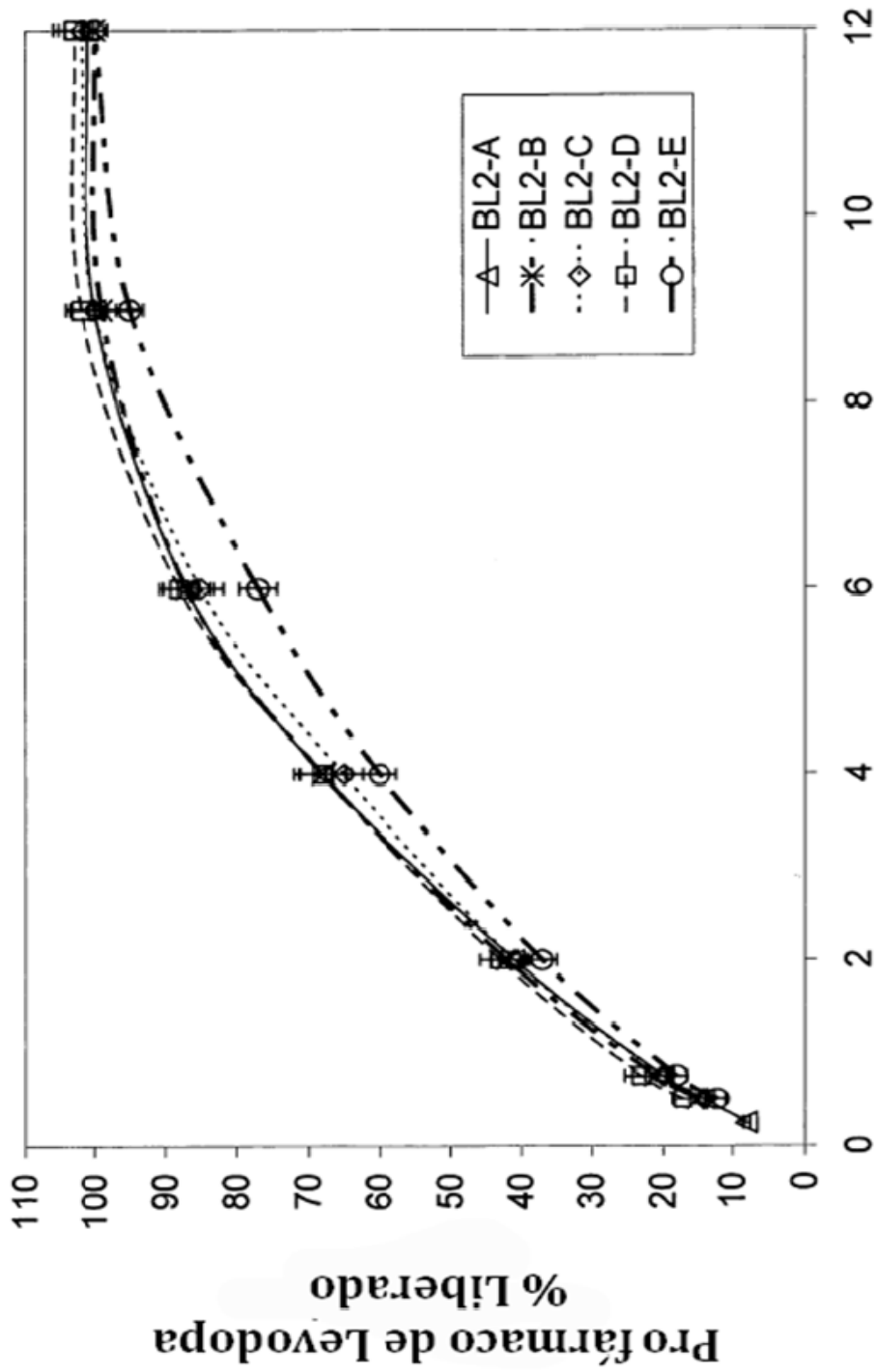


Figura 8

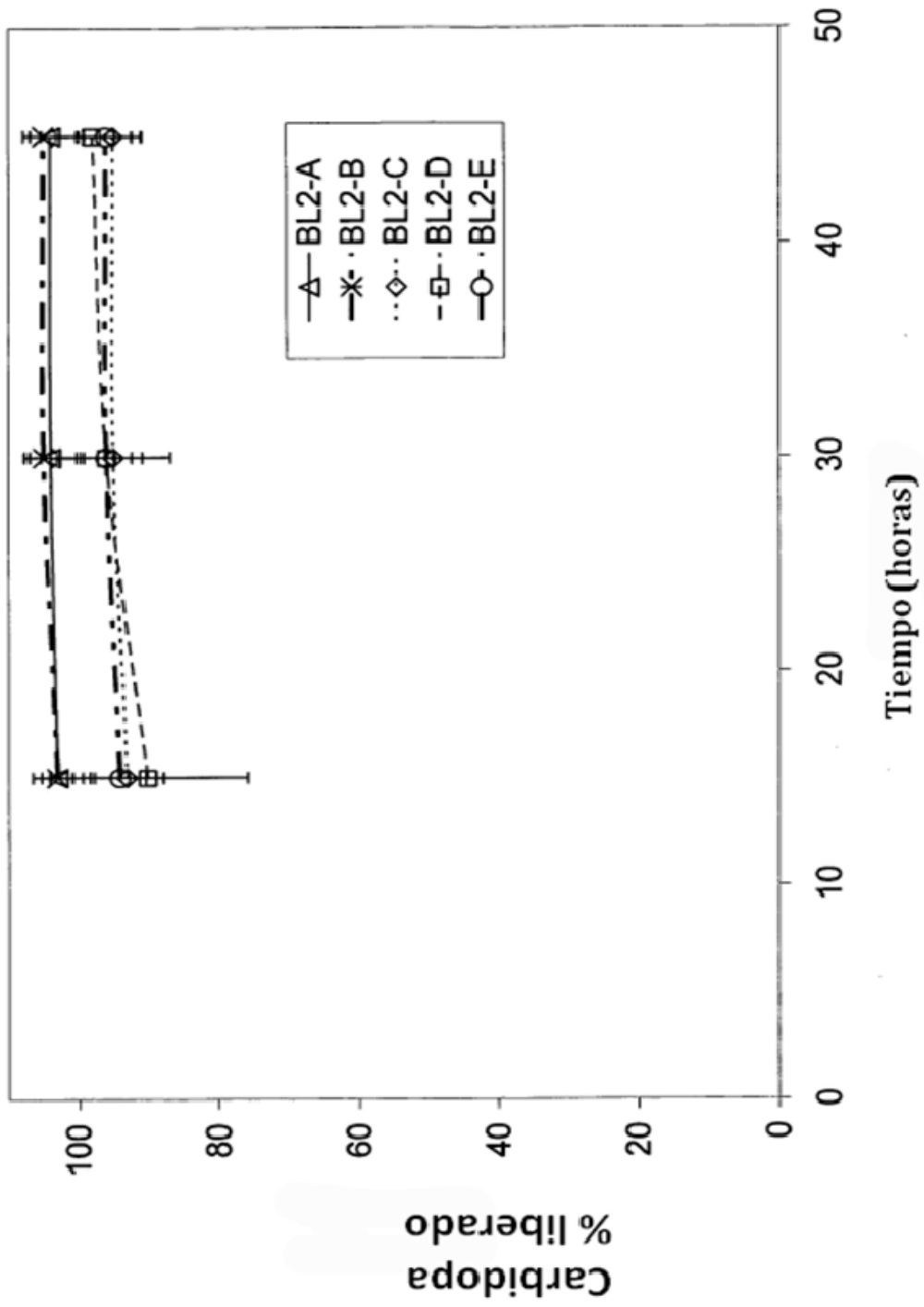


Figura 9