

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 772**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2011 PCT/IL2011/000881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12066538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 11808359 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2640358**

54 Título: **Administración continua de L-dopa, inhibidores de dopa descarboxilasa, inhibidores de catecol-o-metil transferasa y composiciones para ello**

30 Prioridad:

**15.11.2010 US 413637 P**

**16.08.2011 US 201161524064 P**

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

**26.03.2018**

73 Titular/es:

**NEURODERM LTD (100.0%)  
Weizmann Science Park 3 Golda Meir Street  
74036 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**YACOBY-ZEEVI, ORON y  
NEMAS, MARA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 660 772 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

Administración continua de L-dopa, inhibidores de dopa descarboxilasa, inhibidores de catecol-o-metil transferasa y composiciones para ello

### Campo técnico

- 5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para tratar trastornos neurológicos o del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, y un método para tratar tales trastornos mediante la administración subcutánea sustancialmente continua de dichas composiciones.

### Antecedentes

10 La enfermedad de Parkinson es una afección degenerativa caracterizada por una concentración reducida del neurotransmisor dopamina en el cerebro. La levodopa (L-dopa o L-3,4-dihidroxifenilalanina) es un precursor metabólico inmediato de la dopamina que, a diferencia de la dopamina, puede atravesar la barrera hematoencefálica, y se utiliza muy frecuentemente para restaurar la concentración de dopamina en el cerebro. Durante los últimos 40 años, la levodopa se ha mantenido como la terapia más eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson.

15 Sin embargo, la levodopa tiene una corta vida media en plasma que, incluso con las mejores prácticas asistenciales de la actualidad, origina una estimulación dopaminérgica pulsátil. Por lo tanto, la terapia a largo plazo se complica por fluctuaciones motoras y discinesia que pueden representar una fuente de discapacidad significativa para algunos pacientes. Una estrategia terapéutica que pudiese por fin administrar levodopa/dopamina al cerebro de una manera más continua y fisiológica proporcionaría los beneficios de la levodopa estándar con complicaciones motoras reducidas, y es muy necesaria para pacientes que padecen enfermedad de Parkinson y otros trastornos  
20 neurológicos o del movimiento (Olanow CW; Mov. Dis. 2008, 23(Suppl. 3):S613-S622) Se han desarrollado formulaciones orales de levodopa de liberación prolongada, pero, en el mejor de los casos, se ha encontrado que dichas preparaciones no son más eficaces que los comprimidos corrientes. También se ha intentado la administración continua de levodopa por administración intraduodenal o infusión mediante el uso de bombas ambulatorias o parches. Dichos tratamientos, especialmente los intraduodenales, son extremadamente invasivos e  
25 inconvenientes.

La transformación metabólica de la levodopa en dopamina la cataliza la enzima L-aminoácido aromático  
30 descarboxilasa, una enzima ubicua con concentraciones particularmente elevadas en la mucosa intestinal, el hígado, el cerebro y los capilares cerebrales. Debido a la posibilidad de metabolismo extracerebral de la levodopa, es necesario administrar grandes dosis de levodopa, lo que conduce a elevadas concentraciones extracerebrales de dopamina que provocan náuseas en algunos pacientes. Por lo tanto, generalmente se administra la levodopa concurrentemente con la administración por vía oral de un inhibidor de la dopa descarboxilasa, tal como carbidopa o benserazida, lo que reduce en 60-80% la dosis de levodopa requerida para una respuesta clínica y previene por tanto algunos de sus efectos secundarios al inhibir la conversión de levodopa en dopamina fuera del cerebro.  
35 Son bien conocidas diversas formulaciones orales junto con inhibidores de enzimas asociadas con la degradación metabólica de la levodopa, por ejemplo inhibidores de descarboxilasa tales como carbidopa y benserazida, inhibidores de catecol-O-metil transferasa (COMT) tales como entacapona y tolcapona e inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)-A o MAO-B tales como moclobemida, rasagilina o selegilina o safinamida. Los fármacos orales actualmente disponibles incluyen comprimidos de liberación sostenida SINEMET<sup>®</sup> y SINEMET<sup>®</sup>CR que incluyen  
40 carbidopa o levodopa; comprimidos STALEVO<sup>®</sup> que contienen carbidopa, entacapona y levodopa; y comprimidos MADOPAR<sup>®</sup> que contienen levodopa y benserazida. Existe una necesidad constante y urgente de métodos y composiciones que puedan producir la estimulación continua de L-dopa con el fin de tratar de manera más eficaz trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, no se ha logrado hasta ahora una formulación líquida estable que contenga, por ejemplo, una concentración eficaz en un volumen adecuado para su  
45 uso en la administración subcutánea o transdérmica.

### Compendio de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende de 2,5% a 7% en peso de levodopa; hasta 2% en peso de carbidopa; de 5% a 18% en peso de arginina; y de 0,25% a 3% en peso de ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha  
50 composición tiene un pH de 9,1 a 9,8 a 25°C, y la relación molar de levodopa más carbidopa respecto a la arginina es de 1:1,8 a 1:3,5.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición según el primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o del movimiento tal como la enfermedad de Parkinson.

55 En otro aspecto, la invención se refiere a un parche transdérmico que comprende la composición del primer aspecto de la invención.

Esta descripción también se refiere en general, en parte, a una composición farmacéuticamente aceptable que

comprende 1) componentes activos que comprenden carbidopa y al menos aproximadamente 4% en peso de levodopa; y arginina y opcionalmente meglumina. Tales composiciones pueden tener un pH de aproximadamente 9,1 a aproximadamente 9,8 a 25°C.

5 En algunas realizaciones, una composición descrita que tiene arginina puede tener una relación molar de componentes activos con respecto a la arginina de aproximadamente 1:1,8 a aproximadamente 1:3,5, o aproximadamente 1:2,3. En una realización ilustrativa, una composición descrita puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de carbidopa. Una composición descrita puede incluir de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% en peso o más de levodopa y/o puede incluir de 1% a aproximadamente 6% en peso de carbidopa.

10 Cuando está presente meglumina en una composición descrita, la relación molar de componentes activos con respecto a la arginina puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:1,9, y la relación molar de componentes activos con respecto a la meglumina puede ser de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:1,5, por ejemplo la relación molar de componentes activos con respecto a la meglumina puede ser de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:1,2 o, por ejemplo, aproximadamente 1:0,4 o  
15 aproximadamente 1:1,1. Tales composiciones contempladas pueden incluir de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 11% en peso de meglumina. Por ejemplo, las composiciones contempladas según lo que antecede pueden incluir de 10% a aproximadamente 35% en peso de arginina.

Las composiciones descritas pueden comprender además un agente que inhiba la formación de productos de oxidación, por ejemplo, se puede seleccionar un agente de este tipo del grupo que consiste en: ácido ascórbico,  
20 Na-ascorbato, L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na<sub>2</sub>-EDTA, Na<sub>2</sub>-EDTA-Ca y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la composición farmacéuticamente aceptable descrita en la presente memoria puede incluir además, en una realización ilustrativa, ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización o en una realización adicional, las composiciones descritas pueden incluir bisulfito de sodio.

En la presente memoria se contempla, por ejemplo, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende levodopa, arginina y opcionalmente meglumina; y ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo la composición puede contener de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% en peso de levodopa. La sal de ácido ascórbico se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en ascorbato, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio, palmitato de ascorbilo y estearato de ascorbilo.  
25 Por ejemplo, una composición farmacéuticamente aceptable descrita puede incluir el ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ascorbato de sodio, por ejemplo aproximadamente 0,25% en peso o más de ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 3% en peso de ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% en peso de ácido ascórbico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, una composición farmacéuticamente aceptable contemplada puede tener una  
30 relación molar de levodopa con respecto a la arginina de aproximadamente 1:1,8 a aproximadamente 1:3,5, por ejemplo aproximadamente 1:2,3.

Tales composiciones contempladas pueden comprender además carbidopa en algunas realizaciones, por ejemplo de 1% a aproximadamente 2% en peso de carbidopa. En una realización de este tipo, la relación molar de la levodopa y la carbidopa juntas, con respecto a la arginina, puede ser de aproximadamente 1:1,8 a aproximadamente  
35 1:3,5, por ejemplo aproximadamente 1:2,3. Dicha composición farmacéuticamente aceptable puede tener un pH de aproximadamente 9,1 a aproximadamente 9,8 a 25°C.

Las composiciones y formulaciones contempladas descritas en la presente memoria pueden ser, por ejemplo, líquidas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, una composición farmacéuticamente aceptable descrita puede comprender además entacapona o tolcapona.

45 Las formulaciones farmacéuticamente aceptables descritas pueden ser estables durante al menos dos semanas a 25°C±5°C y/o, por ejemplo, pueden ser estables durante al menos dos meses a -20°C±5°C.

En una realización, en la presente memoria se contempla un parche transdérmico adecuado para administrar una composición farmacéuticamente aceptable descrita.

También se proporciona en la presente memoria una composición de la invención para uso en un método para tratar un trastorno neurológico o del movimiento en un paciente que lo necesite, por ejemplo enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a dicho paciente una composición descrita en la presente memoria, por ejemplo una composición líquida de levodopa y/o carbidopa. También se proporciona en la presente memoria, en una realización, una composición de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno tal como un trastorno neurológico, o un trastorno caracterizado por niveles reducidos de dopamina en el cerebro de un paciente,  
50 y/o por ejemplo un trastorno tal como la enfermedad de Parkinson, en donde el método incluye la administración (por ejemplo, la administración sustancialmente continua) de una composición descrita. En una realización, la administración continua puede incluir administración transdérmica, intradérmica, subcutánea, intravenosa, intratecal, epidural, intracraneal o intraduodenal, por ejemplo puede incluir el uso de una bomba de infusión. Tales métodos

pueden comprender además la administración por vía oral de levodopa y/o carbidopa y opcionalmente entacapona o tolcapona.

Las composiciones descritas se pueden administrar por vía subcutánea y/o, por ejemplo, de manera sustancialmente continua. Tal administración subcutánea puede comprender el uso de una o varias bombas de infusión y/o parches transdérmicos y/o dérmicos. Por ejemplo, un método descrito puede incluir un ritmo de administración de una composición descrita de al menos aproximadamente 0,01 ml/hora a aproximadamente 0,2 ml/h, o al menos aproximadamente 0,07 ml/hora o, por ejemplo, aproximadamente 0,15 ml/hora durante el día o durante la actividad del paciente, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,075 0,25 ml/hora en reposo o durante el sueño. Como alternativa, se puede administrar una composición descrita por vía intraduodenal o intravenosa.

En algunas realizaciones, un método que incluye la administración por vía subcutánea comprende el uso de una o varias bombas de infusión, por ejemplo con un ritmo de administración de la composición de aproximadamente 0,20 ml/hora a aproximadamente 2,0 ml/h, por ejemplo aproximadamente  $1,0 \pm 0,5$  ml/hora, o aproximadamente  $1,25 \pm 0,5$  ml/hora durante el día o durante la actividad del paciente, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 ml/hora por la noche o en reposo.

También se describe en la presente memoria una composición farmacéuticamente aceptable que comprende (i) carbidopa, al menos 4% en peso de levodopa, arginina y opcionalmente meglumina; o (ii) levodopa, arginina, opcionalmente meglumina y ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o del movimiento. En una descripción, el trastorno neurológico o del movimiento es la enfermedad de Parkinson.

En la presente memoria se describe una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7% en peso de levodopa, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2% en peso de carbidopa, de aproximadamente 5 a aproximadamente 18% en peso de arginina y de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 3% en peso de ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una descripción se contempla una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% en peso de levodopa, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3% en peso de carbidopa, de aproximadamente 15 a aproximadamente 35% en peso de arginina. En otra descripción se contempla una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% en peso de levodopa, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3% en peso de carbidopa y de aproximadamente 12 a aproximadamente 15% en peso de arginina y de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso de meglumina. Tales composiciones pueden incluir además aproximadamente 0,25-3% en peso de ácido ascórbico.

También se describe en la presente memoria una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende arginina y al menos aproximadamente 7% en peso de entacapona o tolcapona, por ejemplo al menos aproximadamente 8%, o al menos aproximadamente 10%, o de aproximadamente 7% a aproximadamente 12% en peso de entacapona o tolcapona. Por ejemplo, una composición descrita puede contener entacapona o tolcapona y la arginina con una relación molar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2,5, por ejemplo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5. Tales composiciones líquidas pueden tener un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 a 25°C, y/o pueden ser sustancialmente estables a 25°C durante 48 horas o más.

Se contempla en la presente memoria un procedimiento para preparar una solución líquida estable que comprende levodopa y/o carbidopa, y arginina, que comprende:

proporcionar levodopa y/o carbidopa, y arginina, para formar una mezcla en polvo;

añadir agua a dicha mezcla en polvo para formar una suspensión;

calentar dicha suspensión a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 90°C para formar una solución; y

enfriar dicha solución para proporcionar la composición líquida estable. En algunas descripciones, en donde calentar dicha suspensión comprende además agitar la suspensión.

Esta descripción se refiere al menos en parte al descubrimiento de que la arginina puede formar una sal de carbidopa, y/o levodopa y/o entacapona, o tolcapona, que se puede emplear para formar una formulación líquida estable que sea adecuada para, por ejemplo, la administración subcutánea, transdérmica, intradérmica, intravenosa y/o intraduodenal continua. Tales composiciones descritas son capaces de suministrar de manera sustancialmente continua carbidopa, entacapona, tolcapona y/o levodopa a un paciente que lo necesite. Por ejemplo, se describen en la presente memoria composiciones relacionadas con el descubrimiento divulgado de que la administración de manera sustancialmente continua de un inhibidor de la dopa descarboxilasa tal como carbidopa, junto con la administración de manera sustancialmente continua de levodopa y opcionalmente entacapona o tolcapona, puede estimular de manera sustancialmente continua la L-dopa y, por lo tanto, prolongar por ejemplo la eficacia de un régimen de administración de levodopa por vía oral y/o reducir la dosis diaria de levodopa o bien eliminar la necesidad de levodopa por vía oral, al tiempo que se trata eficazmente un trastorno del movimiento y/o neurológico

tal como la enfermedad de Parkinson.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el efecto de la carbidopa sobre la estabilidad de la levodopa *in vitro* y *ex vivo*: A. Se evaluó la estabilidad física *in vitro* de una solución al 6% en peso de levodopa y arginina con diversas concentraciones (2, 1,5, 1, 0,5%) de carbidopa o sin carbidopa. Los resultados muestran que la carbidopa previno la formación de color amarillo oscuro en presencia de aire, de una manera relacionada con la dosis (viales pequeños en el lado derecho), y en ausencia de aire (con N<sub>2</sub> en el espacio de cabeza) 0,5% de carbidopa fue suficiente para inhibir esta formación de color (viales grandes en el lado izquierdo de la figura). B. Se administró de manera continua solución al 7% en peso de levodopa y arginina, con o sin 2% en peso de carbidopa, al tejido subcutáneo de una piel de cerdo fresca, de espesor completo, de 5x5 cm. El lado derecho representa la inhibición de la oxidación con el uso de una formulación de levodopa que incluye carbidopa.

La Figura 2 muestra que la presencia de 1% de carbidopa en una solución de levodopa reduce la gravedad y el alcance de la toxicidad subcutánea local dependiente de levodopa en el cerdo.

La Figura 3 representa el efecto de la carbidopa sobre la farmacocinética de la levodopa en el cerdo. A: la concentración plasmática de levodopa tras la administración subcutánea continua de levodopa al 6% con diversas cantidades de carbidopa. B: la correlación entre la concentración plasmática en estado estacionario de levodopa, obtenida tras la administración subcutánea continua de formulaciones de levodopa/carbidopa, y la concentración de la formulación de carbidopa. C: la correlación entre la concentración plasmática en estado estacionario de carbidopa tras la administración subcutánea continua de formulaciones de levodopa/carbidopa y la concentración de la formulación de carbidopa.

La Figura 4 muestra el efecto de diversos agentes sobre la oxidación de levodopa en el tejido subcutáneo de muestras de piel de cerdo, *ex vivo*, tras la administración subcutánea de formulaciones de levodopa/carbidopa.

La Figura 5A representa el efecto de entacapona subcutánea (SC) continua (200 mg/24 h) y/o carbidopa (CD) (40 mg/24 h) sobre las concentraciones plasmáticas de levodopa (ng/ml) después de la administración por vía oral de Sinemet (levodopa/carbidopa 100/25) en cerdos.

La Figura 5B representa el efecto de la administración SC continua de CD (40 mg/24 h) y/o levodopa (LD) (140 mg/24 h) sobre las concentraciones plasmáticas de levodopa tras la administración por vía oral de Sinemet (100/25) en cerdos.

La Figura 6 muestra el efecto de la carbidopa sobre la toxicidad subcutánea local de la levodopa tras una administración subcutánea continua durante 24 h, a razón de 0,16 ml/h, en cerdos.

### Descripción detallada de la invención

En la presente memoria se describe, en una realización, una composición líquida que incluye una sal de arginina de levodopa (por ejemplo, arginina y levodopa) y carbidopa, que es estable a temperatura ambiente. Estas composiciones descritas pueden facilitar el suministro continuo de una cantidad eficaz de levodopa, carbidopa y/u otros agentes activos tales como entacapona o tolcapona a un paciente de una manera mínimamente invasiva. Además, las formulaciones descritas tienen un pH que es adecuado para, por ejemplo, la administración transdérmica, subcutánea, intravenosa, intratecal, epidural, intracraneal o intraduodenal.

Por ejemplo, en la presente memoria se proporcionan formulaciones y métodos capaces de conseguir una inhibición sustancialmente constante de la actividad de COMT tras su administración, aumentando así la vida media de la levodopa administrada y reduciendo sustancialmente la pulsatilidad de los niveles plasmáticos de levodopa con el fin de evitar bajos niveles valle de levodopa en plasma.

Además, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de levodopa y carbidopa que inesperadamente permiten la disolución estable de concentraciones mayores (por ejemplo, más de 2% en peso) de levodopa a, por ejemplo, un pH aceptable para, por ejemplo, la administración subcutánea o transdérmica sustancialmente continua. Dichas formulaciones también pueden ser adecuadas para la administración intravenosa, intradérmica, oral o intraduodenal. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan formulaciones y métodos capaces de conseguir concentraciones plasmáticas de levodopa sustancialmente constantes y de reducir sustancialmente la pulsatilidad de los niveles plasmáticos de levodopa, con el fin de evitar bajos niveles valle de levodopa en plasma.

Una estrategia de tratamiento con administración continua de levodopa y carbidopa (y/o entacapona o tolcapona) según la presente invención puede simular la L-dopa de manera sustancialmente continua. Por ejemplo, las terapias y/o métodos de la presente invención pueden extender un régimen de administración oral de levodopa a aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces/día, y/o reducir la dosis diaria de levodopa, y/o reducir o incluso eliminar la administración por vía oral de levodopa y carbidopa.

## Composiciones

En la presente memoria se proporciona, en una realización, una formulación líquida que comprende una sal de arginina de levodopa, o una formulación líquida que comprende arginina y levodopa. En una descripción, en la presente memoria se describe una formulación líquida que incluye levodopa y arginina en una relación molar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2,5 o, en una realización, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,3 de levodopa:arginina o, por ejemplo, en una relación molar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3,5, o de aproximadamente 1:1,8 a aproximadamente 1:3,5 de carbidopa:arginina.

Tales formulaciones o soluciones de levodopa y arginina pueden tener un pH que sea farmacéuticamente aceptable para la administración subcutánea, por ejemplo un pH de, por ejemplo, aproximadamente 9,1 a aproximadamente 9,8, por ejemplo de 9,2 a 9,6 o, en una descripción, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10, a 25°C. Una formulación descrita que tiene levodopa y arginina puede incluir al menos aproximadamente 7%, 8%, 9% en peso o más de levodopa, por ejemplo puede incluir aproximadamente 10%, 20% en peso o más de levodopa. Una formulación descrita puede incluir de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 por ciento en peso de levodopa, de 4 a aproximadamente 7 por ciento en peso de levodopa, o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 12 por ciento en peso de levodopa, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento en peso de levodopa, y puede incluir además de aproximadamente 9 a aproximadamente 20 por ciento en peso de arginina o de aproximadamente 9 a aproximadamente 30 por ciento en peso de arginina, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 por ciento en peso de arginina, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% o de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% en peso o más de arginina o aproximadamente 12, 13, 14 o 15 por ciento en peso de arginina. Por ejemplo, en formulaciones contempladas puede estar presente arginina en una relación molar de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo de 1,8:1 a aproximadamente 3,5:1, proporción de arginina:ingredientes activos totales (que pueden incluir, por ejemplo, levodopa, carbidopa, etc.).

Por ejemplo, en la presente memoria se describe una composición farmacéuticamente aceptable que tiene un pH de aproximadamente 9,1 a aproximadamente 9,8 a 25°C, que incluye los componentes activos levodopa y carbidopa (por ejemplo, aproximadamente 4% en peso o más de levodopa) y arginina y/o meglumina. Por ejemplo, las composiciones contempladas que contienen levodopa y arginina pueden comprender además carbidopa, por ejemplo pueden incluir además al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 4% en peso de carbidopa, por ejemplo de aproximadamente 2% a aproximadamente 4% en peso de carbidopa. Por ejemplo, en la presente memoria se describe una composición que comprende arginina y de aproximadamente 2% a aproximadamente 12% en peso o más de levodopa (por ejemplo, de aproximadamente 4% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% o de aproximadamente 6% a aproximadamente 11% en peso de levodopa, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso de levodopa) y de aproximadamente 1% a aproximadamente 6%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% (por ejemplo, aproximadamente 1,25 o aproximadamente 1,5%) o de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% o de aproximadamente 2% a aproximadamente 4% en peso de carbidopa. Cuando se administran por vía subcutánea y/o dérmica, tales composiciones que contienen levodopa y carbidopa pueden producir daño tisular local mínimo, por ejemplo en comparación con la administración subcutánea o dérmica de una composición que incluya levodopa (por ejemplo, una composición de levodopa/arginina) sola. Además, tales composiciones de levodopa y arginina, cuando incluyen además carbidopa, pueden tener más estabilidad (por ejemplo, pueden no formar productos de oxidación indeseados a lo largo del tiempo en comparación con una composición que contenga levodopa y arginina solas).

En otra realización, las formulaciones descritas pueden incluir un aminoazúcar tal como meglumina que puede, por ejemplo, reemplazar parte o la totalidad de la arginina presente en las formulaciones. Por ejemplo, en la presente memoria se describe una formulación que comprende levodopa y/o carbidopa y meglumina. También se contempla en la presente memoria una sal de meglumina de levodopa y una sal de meglumina de carbidopa. En una realización, una composición que comprende arginina y que tiene agentes activos tales como levodopa y carbidopa, en donde la relación molar de agentes activos con respecto a arginina es menor que aproximadamente 1:2; para mejorar la estabilidad de tales composiciones, esta composición ilustrativa puede comprender además meglumina, por ejemplo con una proporción de agentes activos con respecto a meglumina de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:1,5. Por ejemplo, en la presente memoria se describe una composición que contiene levodopa o carbidopa (o una combinación) en calidad de componentes activos, arginina y meglumina, en donde la relación molar de componentes activos con respecto a arginina es de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:1,9 (por ejemplo, 1:1,3) y la relación molar de componentes activos con respecto a meglumina es de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:1,2 (por ejemplo, aproximadamente 1:0,4, 1:0,5, 1:0,8, 1:1,1). Las composiciones contempladas pueden incluir levodopa (por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10% en peso o más), carbidopa (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% en peso, por ejemplo aproximadamente 1 o 2% en peso), de aproximadamente 9% a aproximadamente 16 en peso de arginina y de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de meglumina.

En la presente memoria se proporciona también, en una realización, una formulación que comprende levodopa, arginina, carbidopa y opcionalmente, por ejemplo, un agente que inhibe la formación de productos de oxidación. Tal formulación puede ser líquida a temperatura ambiente, con un pH de aproximadamente 9,1 a 9,8. Por ejemplo,

en la presente memoria se proporciona una composición que incluye ácido ascórbico o sal del mismo.

En una realización, una composición descrita puede comprender además uno o más agentes que inhiban la formación de productos de oxidación. Tales agentes pueden ser, por ejemplo, inhibidores de tirosinasa y/o captadores de o-quinona y/o quelantes de  $\text{Cu}^{++}$  y/o antioxidantes. En algunas realizaciones, la carbidopa puede actuar como agente que inhibe la formación de productos de oxidación. Por ejemplo, las formulaciones contempladas pueden incluir captadores de o-quinona tales como, pero sin limitación, N-acetilcisteína, glutatión, ácido ascórbico, Na-ascorbato y/o L-cisteína. En una realización, las formulaciones pueden incluir un agente elegido de uno o más inhibidores de tirosinasa tales como captopril; metimazol, quercetina, arbutina, aloesina, N-acetilglucosamina, ácido retinoico, ferulato de  $\alpha$ -tocoferilo, MAP (fosfato de ascorbilo y Mg), análogos de sustrato (por ejemplo, benzoato de sodio, L-fenilalanina), quelantes de  $\text{Cu}^{++}$ , por ejemplo  $\text{Na}_2$ -EDTA,  $\text{Na}_2$ -EDTA-Ca, DMSA (succímero), DPA (D-penicilamina), trientina-HCl, dimercaprol, clioquinol, tiosulfato de sodio, TETA, TEPA, curcumina, neocuproína, tanino y/o cuprizona. Otros antioxidantes contemplados que pueden formar parte de una formulación descrita incluyen sales de sulfito (por ejemplo, hidrogenosulfito de sodio o metabisulfito de sodio), di-terc.-butilmetilfenoles, terc.-butil-metoxifenoles, polifenoles, tocoferoles y/o ubiquinonas, entre ellos, pero sin limitación, ácido cafeico.

En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan composiciones que incluyen levodopa, carbidopa, arginina, opcionalmente meglumina, y un ácido ascórbico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las composiciones contempladas pueden incluir además ascorbato, ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de calcio, estearato de ascorbilo y/o palmitato de ascorbilo. Por ejemplo, una composición puede incluir aproximadamente 0,5 por ciento en peso o más (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso o, en una descripción, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 por ciento, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 por ciento en peso, por ejemplo aproximadamente 0,75% en peso de ácido ascórbico o una sal del mismo.

En la presente memoria se proporciona, en una realización, una formulación farmacéuticamente aceptable que incluye entacapona (o tolcapona) y arginina, que permite la administración sustancialmente continua de entacapona o tolcapona. Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona, por ejemplo, una formulación líquida estable que incluye entacapona o tolcapona y puede ser adecuada para la administración sustancialmente continua a un paciente. Además, tales formulaciones pueden tener un pH fisiológicamente aceptable, por ejemplo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9,5, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 8.

Por ejemplo, se pueden disolver entacapona (o tolcapona) y arginina en una solución acuosa (por ejemplo, que tenga un pH de aproximadamente 6 a 9, por ejemplo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5, por ejemplo de aproximadamente 7 a 8 a 25°C o a 30°C). Como alternativa, se disuelven juntos entacapona (base libre) (o tolcapona (base libre) y una sal de aminoácido básico (por ejemplo, arginina y/o lisina) en un líquido (por ejemplo, un líquido acuoso) para formar una formulación líquida descrita. Las formulaciones líquidas descritas pueden incluir aproximadamente 2% en peso de entacapona o tolcapona, aproximadamente 4% en peso de entacapona o tolcapona, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 12% en peso de entacapona o tolcapona, por ejemplo pueden incluir aproximadamente 7% en peso o más, aproximadamente 8% en peso o más, o aproximadamente 10% en peso o más de entacapona o tolcapona, por ejemplo pueden incluir de aproximadamente 3% a aproximadamente 20% en peso o más de entacapona o tolcapona, por ejemplo de aproximadamente 5% a aproximadamente 8% en peso, de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de entacapona o tolcapona. Por ejemplo, una formulación líquida puede incluir entacapona y un aminoácido básico (tal como arginina) en una relación molar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2,5, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, por ejemplo aproximadamente 1:1 o 1:1,5. Tales formulaciones líquidas pueden comprender además carbidopa, por ejemplo al menos aproximadamente 2% en peso o al menos aproximadamente 4% en peso de carbidopa, por ejemplo de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% o más en peso de carbidopa. Tales formulaciones líquidas pueden comprender además levodopa, por ejemplo al menos aproximadamente 2%, 3%, 4%, 5%, 6% o 7% en peso de levodopa, por ejemplo de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 12% en peso de levodopa. En una realización ilustrativa, una composición que incluye tolcapona o entacapona puede incluir adicionalmente un excipiente tal como una ciclodextrina  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ , o derivado.

Las formulaciones líquidas descritas (por ejemplo, una composición líquida que comprende levodopa, carbidopa, entacapona, tolcapona o combinaciones de dos o más) y arginina (y/o meglumina), por ejemplo, una formulación descrita que comprende levodopa y arginina, pueden ser estables durante 24 horas, durante 48 horas, durante 7 días, o más, a 25°C. Por ejemplo, una formulación líquida ilustrativa puede incluir una relación molar aproximadamente 1:1 de entacapona:arginina (o tolcapona:arginina), con aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 6% a aproximadamente 12%, o de 6% a aproximadamente 10% en peso de entacapona. Tal formulación líquida de entacapona y arginina puede ser más estable a los 7 días, en algunas realizaciones, en comparación con una composición líquida que incluya una sal de lisina o histidina de entacapona. En una realización, una formulación descrita que comprende levodopa y arginina puede ser estable durante al menos una semana, o al menos dos semanas o más a temperatura ambiente, por ejemplo a una temperatura de 20°C a 30°C, por ejemplo a 25°C. En una realización, una formulación descrita que comprende levodopa y arginina puede ser estable durante al menos un mes, o al menos dos meses, a una temperatura inferior a la de congelación,

por ejemplo a -10°C y/o a -20°C, a -18°C o, por ejemplo, a una temperatura de -20 a -80°C. El término "estable" en este contexto significa que una formulación no precipita significativamente de la solución y/o uno o más agentes activos no se degradan significativamente durante un plazo sustancial de tiempo.

5 En algunas realizaciones, las formulaciones o composiciones líquidas descritas son soluciones líquidas, es decir, son mezclas líquidas sustancialmente homogéneas. Dichas mezclas líquidas pueden comprender agua y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, las composiciones líquidas descritas pueden ser sustancialmente no acuosas.

10 En algunas realizaciones, una formulación líquida descrita será estable durante un período de 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana o 1 mes o más a temperatura ambiente. En una realización de la invención, una formulación líquida descrita comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, N-metilpirrolidona (NMP) o polivinilpirrolidona (PVP), EDTA (o sales del mismo), cisteína, N-acetilcisteína y/o bisulfito de sodio.

15 Por ejemplo, en la presente memoria se describe una formulación líquida estable que comprende de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% en peso de levodopa, y/o carbidopa (por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% en peso, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso) y/o entacapona o tolcapona (por ejemplo, de aproximadamente 7% a aproximadamente 12% en peso) y de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% de arginina, de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% de NMP, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% de PVP y/o de aproximadamente 0 a aproximadamente 3,5% de uno o más antioxidantes solubles en agua, en peso.

20 La descripción proporciona además un polvo liofilizado estable que comprende una sal de arginina de levodopa, carbidopa o entacapona, o una combinación de dos o más de levodopa, carbidopa o entacapona. Dicho polvo liofilizado estable puede comprender aproximadamente 20-99% de la sal de levodopa o entacapona, aproximadamente 0-60% de NMP, aproximadamente 0-15% de PVP y aproximadamente 0-10% de uno o varios antioxidantes solubles en agua. El polvo liofilizado se puede reconstituir para dar una formulación líquida mediante la adición de agua sola o agua con NMP, y puede incluir o no antioxidantes.

25 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria una formulación adecuada para la administración subcutánea continua que comprende, por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7% en peso de levodopa, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2% en peso de carbidopa y de aproximadamente 10 a aproximadamente 18% en peso de arginina. Tales formulaciones pueden incluir adicionalmente, en algunas realizaciones, aproximadamente 1% en peso de ácido ascórbico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y, en una descripción, aproximadamente 0,2% en peso de Na<sub>2</sub>EDTA-Ca.

30 En otra descripción, se proporciona una formulación adecuada para administración intraduodenal o intravenosa que comprende al menos aproximadamente 8% en peso de levodopa (por ejemplo, de 8% a aproximadamente 12%), al menos aproximadamente 1,5% en peso de carbidopa (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%) y al menos aproximadamente 15% en peso de arginina (por ejemplo, de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% en peso). Tales formulaciones pueden incluir aproximadamente 1% en peso de ácido ascórbico y aproximadamente 0,2% en peso de Na<sub>2</sub>EDTA-Ca. También se describe en la presente memoria una formulación adecuada para administración intraduodenal o intravenosa, que comprende al menos aproximadamente 8% en peso de levodopa (por ejemplo, de 8% a aproximadamente 12%), al menos aproximadamente 1,5% en peso de carbidopa (por ejemplo, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%), al menos aproximadamente 10% de arginina o aproximadamente 12% de arginina en peso (por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 12% a aproximadamente 15% en peso), al menos aproximadamente 3% en peso de meglumina (por ejemplo, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 3% a aproximadamente 5%) y, de manera opcional, aproximadamente 1% en peso de ácido ascórbico (o sal del mismo) y/u, de manera opcional, aproximadamente 0,2% de Na<sub>2</sub>EDTA-Ca para administración intraduodenal o intravenosa continua. Tales formulaciones pueden incluir agua.

35 Las formulaciones líquidas de la invención pueden estar diseñadas para la administración continua de entacapona, tolcapona, carbidopa y/o levodopa a un paciente que lo necesite. Por ejemplo, a un paciente se le puede administrar de manera sustancialmente continua (por ejemplo, por vía subcutánea, transdérmica, intraduodenal, intradérmica o intravenosa) una formulación que incluye una composición de entacapona descrita que incluye arginina y entacapona, mientras que también se administra de manera sustancialmente continua carbidopa, una sal de carbidopa o una composición que comprende carbidopa, por ejemplo, un dispositivo diferente o en un compartimiento separado en el mismo dispositivo, en una composición separada por medio del mismo dispositivo, o en la misma composición, y/u opcionalmente se administran levodopa y/o carbidopa por vía oral a intervalos discretos, por ejemplo 2, 3, 4 o 5 veces al día.

55 En la presente memoria descriptiva, la expresión "una composición que comprende levodopa" o "composición de levodopa" contempla formulaciones que comprenden levodopa, opcionalmente junto con un inhibidor de descarboxilasa, un inhibidor de catecol-O-metil transferasa (COMT) y/o un inhibidor de MAO-A o MAO-B. Por ejemplo, una composición que comprende levodopa incluye una formulación farmacéutica que comprende

levodopa (o una sal de la misma) y opcionalmente otro fármaco, donde la formulación farmacéutica puede ser una formulación de liberación inmediata, liberación controlada, liberación dual o liberación múltiple adecuada para la administración por vía oral.

5 La expresión "inhibidor de descarboxilasa" se refiere a un inhibidor de dopa descarboxilasa, por ejemplo un fármaco que inhibe el metabolismo periférico de levodopa a dopamina por la L-aminoácido aromático descarboxilasa, tal como carbidopa y benserazida.

Un trastorno del movimiento se refiere a una afección del sistema nervioso que provoca movimientos voluntarios o involuntarios anormales, o movimientos lentos y reducidos.

Un trastorno neurológico es un trastorno del sistema nervioso del cuerpo.

10 En la presente memoria, las expresiones "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refieren a todos y cada uno de los disolventes, medios dispersantes, conservantes, antioxidantes, revestimientos, agentes isotónicos y agentes retardantes de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionen  
15 funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

La expresión "farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen ninguna reacción adversa o alérgica ni otra reacción indeseada cuando se administran a un animal o a un ser humano, según corresponda. Para la administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir  
20 estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos, por ejemplo, por las regulaciones de la Office of Biologics de la FDA de EE. UU.

En la presente memoria, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un agente activo como se describe en la presente memoria formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 Se entiende que la expresión "pH fisiológicamente aceptable" significa un pH de, por ejemplo, una composición que facilita la administración de la composición a un paciente sin efectos adversos significativos, por ejemplo un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9,8 (por ejemplo, de aproximadamente  $4 \pm 0,3$  a aproximadamente  $9,5 \pm 0,3$ ).

Inhibidores de COMT se refiere a inhibidores que inhiben la degradación de levodopa a 3-metildopa por la catecol-O-metil transferasa y prolongan la acción de la levodopa, tales como entacapona o tolcapona. Por ejemplo, las composiciones que comprenden levodopa contempladas en la presente memoria también pueden incluir un inhibidor  
30 de descarboxilasa (carbidopa o benserazida) y entacapona, por ejemplo la "terapia triple".

Los inhibidores de MAO-A o MAO-B, por ejemplo moclobemida, rasagilina, selegilina o safinamida, por ejemplo rasagilina, previenen la degradación de la dopamina por monoamino oxidasas.

#### Kits y dispositivos

35 En la presente memoria se contempla, en parte, un parche transdérmico adecuado para la administración transdérmica o subcutánea de un agente activo que comprende una composición como se describe en la presente memoria, por ejemplo puede incluir una composición que incluye levodopa y carbidopa, y arginina, como se describe en la presente memoria y opcionalmente una composición que comprende carbidopa y/o levodopa. Tales parches pueden tener uno o más compartimentos que pueden tener la misma o distinta composición, por ejemplo un compartimento puede tener una formulación descrita y otro una formulación descrita diferente, o una formulación  
40 activa diferente. Parche transdérmico se refiere a cualquier dispositivo que es capaz de administrar uno o más de los agentes activos que forman una composición descrita, a través de la piel o una membrana mucosa, al torrente sanguíneo de un paciente.

También se contempla en la presente memoria un kit que comprende: a) una primera formulación que comprende una composición descrita que comprende carbidopa y arginina, en donde dicha primera formulación es adecuada para administración continua (por ejemplo, dérmica o subcutánea); opcionalmente b) una segunda formulación que comprende levodopa o una sal de arginina de levodopa, en donde la segunda formulación es adecuada para administración continua; opcionalmente c) una tercera formulación que comprende entacapona y arginina, en donde la tercera formulación es adecuada para administración continua, y/u opcionalmente d) una cuarta formulación que comprende tolcapona y arginina, en donde la cuarta formulación es adecuada para administración continua,  
50 opcionalmente e) una quinta composición que comprende levodopa y opcionalmente carbidopa, en donde dicha quinta formulación es adecuada para administración subcutánea; y/u opcionalmente f) una sexta composición que comprende levodopa y/u opcionalmente carbidopa, en donde dicha sexta formulación es adecuada para administración por vía oral; y g) instrucciones para administrar al menos una de las formulaciones a)-f). Las formulaciones a)-e) pueden ser adecuadas para la administración continua a través de cualquier ruta adecuada tal como por vía transdérmica, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular o intraduodenal.  
55

En una descripción, la primera formulación comprende una sal de carbidopa descrita, y es adecuada para administración por vía subcutánea. La sexta formulación de un kit contemplado puede incluir levodopa, una sal de levodopa o una composición que comprende levodopa, y se puede presentar en cualquier forma farmacéutica oral adecuada tal como, pero sin limitación, píldoras, comprimidos, comprimidos dispersables, cápsulas, líquido y similares. En una descripción, la cuarta formulación puede estar en forma de una formulación oral de liberación inmediata, de liberación controlada o de liberación dual que comprenda a la vez levodopa y benserazida, o a la vez levodopa y carbidopa. Dicha formulación oral en forma de píldoras, comprimidos o similares puede comprender una proporción de carbidopa o benserazida con respecto a levodopa de aproximadamente 1:10 a 1:4, preferiblemente de aproximadamente 1:4 a 1:1. Otras segundas formulaciones contempladas incluyen formulaciones, por ejemplo, comprimidos que incluyen levodopa, carbidopa y entacapona (o tolcapona) o, por ejemplo, un comprimido que incluye sal de arginina de levodopa y/o carbidopa arginina.

Un kit contemplado puede incluir una sal de arginina de levodopa (y/o sal de arginina de carbidopa) o una composición líquida que contenga levodopa, carbidopa y/o entacapona (o una combinación) y arginina. Tal composición puede ser líquida o un polvo liofilizado que se puede reconstituir para dar una formulación líquida o bien, por ejemplo, puede formar parte de un parche transdérmico, y puede estar diseñada para administración continua a través de cualquier ruta adecuada tal como, pero sin limitación, por vía transdérmica, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular o intraduodenal.

En otra descripción, el kit comprende una primera formulación líquida que comprende carbidopa y arginina (y opcionalmente levodopa y/o entacapona o tolcapona) adecuada para, pero sin limitación, administración continua transdérmica, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraduodenal, y una segunda formulación en forma de una formulación oral de liberación inmediata, liberación controlada o liberación dual que comprende levodopa y carbidopa y/o una segunda formulación líquida que comprende entacapona y arginina (o tolcapona y arginina) adecuada para, pero sin limitación, administración continua transdérmica, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraduodenal.

En algunas realizaciones, se pueden proporcionar composiciones líquidas descritas (que comprenden levodopa, arginina y carbidopa), por ejemplo en un cartucho precargado adecuado para su uso por un paciente o médico. Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona un kit que comprende un cartucho precargado en el que está dispuesta dentro del cartucho una formulación líquida descrita (por ejemplo, un cartucho precargado que tiene una dosis única o una dosis adecuada para una administración única a un paciente, de una solución de levodopa y arginina (y carbidopa)) y, opcionalmente, instrucciones de uso.

#### Preparación de composiciones

Se pueden preparar formulaciones o composiciones descritas mezclando arginina y/o meglumina en cantidades como se ha descrito más arriba con levodopa y/o carbidopa, y opcionalmente uno o varios antioxidantes, por ejemplo para formar una mezcla en polvo. Se puede añadir agua a la mezcla para formar una suspensión. Se puede calentar la suspensión a, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C, o aproximadamente 60 a 90°C, por ejemplo 72±5°C, por ejemplo, añadiendo agua precalentada y/o disponiendo la mezcla en un baño de agua caliente (por ejemplo, a 72±5°C) (por ejemplo, durante aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 10 minutos o más (por ejemplo, hasta aproximadamente 10 minutos)), para formar una solución, con agitación opcional, y enfriar la solución para formar la composición. Se puede proporcionar N<sub>2</sub> en el espacio de cabeza del contenedor. Por ejemplo, se puede retirar después la mezcla del baño de agua caliente y enfriarla hasta la temperatura ambiente y añadir, por ejemplo inmediatamente después, uno o varios antioxidantes opcionales bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y posterior agitación. Una preparación como la anterior, por ejemplo, donde primeramente se mezclan en forma de polvos levodopa, carbidopa y arginina, y se forma con agua una suspensión y luego se calienta, puede dar como resultado una solución más estable en comparación con una preparación que incluye una preparación paso a paso de suspensiones acuosas individuales de ingredientes y una combinación posterior.

Se pueden esterilizar formulaciones descritas, por ejemplo utilizando filtros de 0,2 µm tales como filtros con membranas de nilón o de PVDF. En algunas descripciones, la preparación de formulaciones descritas tiene menos subproductos indeseables (por ejemplo, subproductos tóxicos) o contaminantes (por ejemplo, hidrazina) cuando están presentes al mismo tiempo carbidopa y levodopa y/o cuando se preparan empleando ciertos antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o sales del mismo) en lugar de otros (por ejemplo, bisulfito de sodio). En otra descripción, la preparación de formulaciones descritas tiene menos subproductos indeseables cuando se añade agua precalentada como se ha descrito más arriba, en comparación con una formulación preparada sin la adición de agua precalentada. En otra descripción, la levodopa y/o carbidopa pueden no disolverse a menos que se emplee el procedimiento de preparación descrito. Tales preparaciones descritas en lo que antecede pueden proporcionar una formulación más estable en comparación con una formulación preparada sin añadir agua caliente o calentar.

#### Métodos de tratamiento

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición según la invención para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno, tal como un trastorno neurológico o del movimiento, que comprende

5 administrar de manera sustancialmente continua una composición descrita, y/o administrar una composición que comprende levodopa (por ejemplo, administrar por vía oral una composición de levodopa o administrar por vía subcutánea tal composición de levodopa descrita), y opcionalmente coadministrar de manera sustancialmente continua a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un  
 10 inhibidor de descarboxilasa o una sal del mismo (por ejemplo, que comprende carbidopa y arginina), opcionalmente junto con administrar de manera sustancialmente continua una composición tal como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de COMT (por ejemplo, una composición de entacapona que comprende entacapona y arginina, o una composición de tolcapona que comprende tolcapona y arginina). En algunas realizaciones, un método proporcionado puede comprender administrar de manera  
 15 sustancialmente continua una composición que incluye ambas, por ejemplo carbidopa y entacapona o tolcapona, o puede comprender administrar de manera sustancialmente continua dos composiciones separadas (por ejemplo, una que tiene entacapona o tolcapona, otra que tiene carbidopa y/o levodopa), tales como las composiciones descritas en la presente memoria. Como se muestra en los Ejemplos, los pacientes a los que se administra levodopa junto con administración continua de carbidopa y entacapona pueden originar niveles plasmáticos de levodopa más altos en comparación con los niveles plasmáticos que una persona experta en la técnica esperaría de la administración continua de carbidopa o entacapona solas.

20 Por ejemplo, se proporcionan en la presente memoria composiciones según la invención para uso en métodos para tratar trastornos neurológicos o del movimiento que incluyen la administración por vía oral de una composición que comprende levodopa y/o carbidopa (y, opcionalmente, la administración por vía oral de una composición que comprende un inhibidor de COMT), y también incluye la administración por vía subcutánea de una composición de carbidopa tal como se describe en la presente memoria, o una composición que incluye a la vez levodopa y/o carbidopa, tal como se describe en la presente memoria (y donde la administración por vía subcutánea de levodopa y carbidopa puede realizarse en forma de composiciones separadas o de composiciones que incluyan a la vez levodopa y carbidopa). Tales métodos también pueden incluir la administración subcutánea de levodopa y/o un  
 25 inhibidor de COMT, que pueden estar en diferentes formulaciones o bien en la formulación.

30 También se proporcionan en la presente memoria composiciones según la invención para uso en métodos para tratar trastornos neurológicos o del movimiento que incluyen la administración subcutánea o dérmica, sustancialmente continua, de una composición (por ejemplo, una composición líquida) que comprende levodopa y opcionalmente carbidopa (y puede incluir, de manera opcional, administrar sustancialmente una composición que comprende carbidopa), incluso sin administración discreta (por ejemplo, por vía oral) de levodopa, que puede ser suficiente para mantener niveles terapéuticos de levodopa en plasma. En una realización, los métodos contemplados pueden incluir administrar de manera sustancialmente continua levodopa y carbidopa (en la misma composición o en composiciones separadas), por ejemplo con proporciones en peso de levodopa:carbidopa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1. En una realización, los métodos contemplados pueden incluir  
 35 administrar de manera sustancialmente continua levodopa con o sin carbidopa y/o inhibidores de COMT orales.

40 En algunas realizaciones, se pueden administrar composiciones que comprenden levodopa (por ejemplo, una composición líquida descrita) a un ritmo de aproximadamente 0,07 ml/hora o, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 ml/hora a aproximadamente 0,2 ml/hora. Tales ritmos pueden ser constantes durante el día y la noche o bien variar según la necesidad del paciente, por ejemplo, pueden reflejar un horario de reposo o sueño del paciente y un horario de vigilia o de nivel más elevado de actividad. Por ejemplo, las composiciones líquidas tales como las descritas en la presente memoria (por ejemplo, que incluyen levodopa) se pueden administrar a un ritmo de aproximadamente 0,15 ml/hora por la mañana (por ejemplo, durante aproximadamente 2-3 horas antes de despertar), aproximadamente 0,1 ml/hora durante el día o tiempo de actividad (por ejemplo, durante aproximadamente 10 a aproximadamente 12 horas) y/o aproximadamente 0,035 ml/hora en reposo o por la noche.  
 45 En otra realización, se puede administrar una composición líquida tal como las descritas en la presente memoria (por ejemplo, las composiciones descritas que comprenden levodopa), por ejemplo por vía intraduodenal, a un ritmo de aproximadamente 1,0 ml/hora durante el día o el tiempo de actividad (por ejemplo, durante aproximadamente 2-3 horas antes de despertar y durante aproximadamente 10 a aproximadamente 12 horas a partir de entonces), y de 0 a aproximadamente 0,5 ml/hora en reposo o por la noche. En otra realización, se pueden administrar  
 50 composiciones líquidas tales como las descritas en la presente memoria (por ejemplo, que comprenden levodopa y arginina) a un ritmo de aproximadamente 1,25 ml/hora (por ejemplo, aproximadamente 1,25±0,5 ml/hora durante el día o el tiempo de actividad (por ejemplo, durante aproximadamente 2-3 horas antes o después de despertar y durante aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas a partir de entonces) y de 0 a aproximadamente 0,5 ml/hora (por ejemplo, aproximadamente 0,5±0,25 ml/hora) en reposo o durante la noche.

55 La administración contemplada de, por ejemplo, carbidopa, entacapona, tolcapona y/o levodopa, siguiendo los métodos descritos, se puede llevar a cabo típicamente durante un período de tiempo definido (generalmente semanas, meses o años dependiendo de la combinación seleccionada). Las terapias contempladas pretenden en parte abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera que se administre de manera sustancialmente continua un inhibidor de dopa descarboxilasa y opcionalmente un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona o tolcapona) mientras se administra levodopa a intervalos discretos, así como la administración de agentes terapéuticos contemplados, o al menos dos de los agentes terapéuticos (por ejemplo, levodopa y carbidopa,  
 60 y opcionalmente entacapona o tolcapona, o levodopa y entacapona o tolcapona) de manera sustancialmente simultánea, que se pueden administrar en la misma composición o bien, por ejemplo, administrar de manera

simultánea pero en forma de composiciones diferentes. La administración se puede efectuar mediante cualquier ruta apropiada que incluye, pero sin limitación, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares, rutas intradérmicas, por vía subcutánea, por vía transdérmica y por absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa.

- 5 En algunas realizaciones, se puede administrar levodopa por la misma ruta o por rutas distintas en comparación con la administración de, por ejemplo, una formulación de carbidopa contemplada. Por ejemplo, se puede administrar carbidopa por vía subcutánea, por ejemplo, sustancialmente de manera continua, mientras que se puede administrar por vía oral levodopa, por ejemplo a intervalos discretos. En una realización, se administran de manera sustancialmente continua una composición líquida de carbidopa descrita (por ejemplo, que contiene carbidopa y arginina) y una composición líquida de entacapona (por ejemplo, que contiene entacapona y arginina), mientras que se administra a intervalos discretos una composición oral que incluye levodopa (y también puede incluir uno u otros más agentes activos tales como un inhibidor de dopa descarboxilasa y/o un inhibidor de COMT). Como alternativa, por ejemplo, se pueden administrar por vía subcutánea o transdérmica tanto levodopa como carbidopa. Las composiciones descritas se pueden administrar sustancialmente de manera continua durante 12 horas, 1 día, 15 1 semana o más.

- Las enfermedades o trastornos caracterizados por niveles reducidos de dopamina en el cerebro, que se contemplan en la presente memoria, son trastornos neurológicos o del movimiento que incluyen síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo secundario, enfermedad de Huntington, síndrome de Shy-Drager y afecciones resultantes de lesión cerebral incluida la intoxicación por monóxido de carbono o manganeso. 20 Las composiciones según la presente invención útiles en métodos para tratar tales trastornos en un paciente que lo necesita se proporcionan, por ejemplo, administrando (por ejemplo, por vía subcutánea) una composición descrita. En una realización, la enfermedad a tratar es la enfermedad de Parkinson.

- En una realización, la administración sustancialmente continua utilizando, por ejemplo, una formulación líquida puede realizarse por medio de una bomba para infusión subcutánea (bomba de insulina) a un ritmo medio de aproximadamente 10-250  $\mu\text{l}/\text{hora}$ , o aproximadamente  $160\pm 40$   $\mu\text{l}/\text{hora}$  de manera continua durante 24 horas; aproximadamente  $200\pm 50$   $\mu\text{l}/\text{hora}$  de manera continua durante 16 horas (durante las horas de vigilia) y por la noche (por ejemplo, durante 8 horas, de aproximadamente 0 a 80  $\mu\text{l}/\text{hora}$ , o por medio de un parche transdérmico. En una realización, la administración sustancialmente continua por vía intravenosa o intraperitoneal utilizando, por ejemplo una formulación líquida, puede realizarse a un ritmo medio de aproximadamente 0,2-2 ml/hora, o aproximadamente 30  $1\pm 0,5$  ml/hora de manera continua durante 24 horas; aproximadamente  $1,0\pm 0,5$  ml/hora de manera continua durante 16 horas (durante las horas de vigilia) y por la noche (por ejemplo, durante 8 horas de aproximadamente 0 a 0,5 ml/hora por medio de una bomba o parche transdérmico, o una combinación de dispositivos de administración que sean adecuados para la administración, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intratecal o a través del duodeno.

- Habiéndose descrito ya la invención en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos. 35

### Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de soluciones/formulación para administración subcutánea

- A. Se preparó una solución/formulación de carbidopa al 2% añadiendo solución precalentada de Na-bisulfito al 0,1% a carbidopa [ASSIA Ltd.]. Se añadió arginina [MERCK] para conseguir una relación molar final 1:1,2 de CD (carbidopa):arg (arginina). Se agitó la mezcla a 60°C hasta que se obtuvo disolución completa. Se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar la preparación hasta la temperatura ambiente, pH de 8,5. Se filtró la solución utilizando una membrana estéril de PVDF de 0,22  $\mu\text{m}$ . 40

- B. Se preparó una solución/formulación de tolcapona al 10% como sigue: se preparó una solución que contenía 10% de tolcapona añadiendo la cantidad respectiva de H<sub>2</sub>O a tolcapona [Synfine Research], añadiendo lentamente arginina mientras se agitaba, para conseguir una relación molar final de 1:1. Se agita la mezcla hasta que se obtiene la disolución completa. Tras enfriar, el pH de la solución era 7,8. 45

- C. Se preparó una solución que contenía 10% de entacapona añadiendo la cantidad respectiva de H<sub>2</sub>O a entacapona [Suven Life Sciences], agitando a 30-35°C y añadiendo lentamente arginina para conseguir una relación molar final de 1:1. Se agita la mezcla hasta que se obtiene disolución completa. Después de enfriar, el pH de la solución era 6,9. El pH de soluciones menos concentradas (al 6%) era 7,8. Después de la preparación, esta solución de entacapona se puede diluir para dar una formulación al 2%, 3% o 4% en peso. 50

La entacapona no se disolvió (a concentraciones > 1%) con otros aminoácidos tales como histidina y ácido glutámico o en tampones a diversos pH.

- D. Se preparó una solución de 7% de levodopa/2% de carbidopa añadiendo solución precalentada de Na-bisulfito al 0,1% a arginina. Se añadió levodopa para obtener una relación molar final 1:2 de LD:arg. Se agitó la mezcla a 75-80°C hasta que se obtuvo disolución completa. Tras enfriar a 60°C, se añadieron carbidopa y arginina para conseguir una relación molar final 1:1,2 de CD (carbidopa):arg (arginina). Se agitó la mezcla a 60°C hasta que se 55

obtuvo disolución completa. Tras enfriar, se añadió aproximadamente 12,5% más de arginina a la solución. El pH de la solución era aproximadamente 9,2.

- 5 E. Se preparó una solución de levodopa al 7% por ciento en peso añadiendo solución precalentada de Na-bisulfito al 0,1% a arginina. Se añadió levodopa para conseguir una relación molar final 1:2 de LD:arg. Se agitó la mezcla a 75-80°C hasta que se obtuvo disolución completa. Tras enfriar, el pH de la solución era aproximadamente 9,4.

Ejemplo 2: Procedimiento de preparación de formulación

Se pueden preparar como sigue formulaciones de levodopa (LD) y carbidopa (CD). Sin embargo, tal como se muestra en la Tabla A, el método de preparación tiene un impacto significativo en la estabilidad física y química de la composición resultante.

- 10 Método n.º 1 (solución de L-Arg): Se disolvieron en agua L-Arg y Na-Bis (bisulfato de Na). Se añadió la solución a los polvos de LD y CD. Se calentó la mezcla, con agitación, durante 13 minutos a 75°C hasta que se disolvió por completo. Se mantuvo a temperatura ambiente (t. a.) durante 10 minutos la solución de LD/CD para que se enfriase.

- 15 Método n.º 2 (todos los polvos juntos): Se pesaron todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y se añadió agua con Na-Bis. Se calentó la suspensión, con agitación, durante 13 minutos a 75°C hasta que se disolvió por completo. Se mantuvo a t. a. durante 10 minutos la solución de LD/CD para que se enfriase.

Método n.º 3 (igual que el n.º 2 sin precalentamiento de Na-Bis): Se pesaron juntos todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y se añadió agua. Se calentó la suspensión, con agitación, durante 13 minutos a 75°C hasta que se disolvió por completo. Se mantuvo a t. a. durante 10 minutos la solución de LD/CD para que se enfriase.

- 20 Método n.º 4 (preparación en pasos): Se pesaron LD y la cantidad respectiva de L-Arg; se añadió agua y solución de Na-Bis. Se calentó la suspensión durante 7 minutos a 75°C hasta que se disolvió por completo, seguido de 7 minutos a temperatura ambiente. Se pesaron CD y la cantidad respectiva de L-Arg, y se añadieron a la solución de LD-arg, a 60°C, hasta que se disolvieron por completo. Por último, se añadió L-Arg extra.

- 25 Método n.º 5 (igual que el n.º 4 sin precalentamiento de Na-Bis): se pesaron LD y la cantidad respectiva de L-Arg; se añadió agua. Se calentó la suspensión durante 7 minutos a 75°C hasta que se disolvió por completo, seguido de 7 minutos a t. a. Se pesaron CD y la cantidad respectiva de L-Arg, y se añadieron a la solución de LD-arg, a 60°C, hasta que se disolvieron por completo. Por último, se añadió L-Arg extra.

Tras enfriar, se dividieron en 3 viales todas las formulaciones de todos los métodos, y se añadieron a cada vial agua, solución de Na-Bis o solución de Na-Bis-Arg. Se evaluaron las estabilidades física y química y se presentan en las Tablas A1 y A2:

- 30 Tabla A1 - Estabilidad física:

| Método |                                       | Primera prueba de estabilidad |          |                 | Segunda prueba de estabilidad |                                  |
|--------|---------------------------------------|-------------------------------|----------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|
|        |                                       | 24 horas                      | 48 horas | 72 horas        | 24 horas                      | 48 horas                         |
| 1      | Agua                                  | +++                           | NR       | NR              | ++                            | NR                               |
|        | Solución de Na-Bis                    | +++                           |          |                 | ++                            |                                  |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg | +++                           |          |                 | ++                            |                                  |
| 2      | Agua                                  | +                             | ++       | NR              | -                             | +/-                              |
|        | Solución de Na-Bis                    | -                             | +        |                 | -                             | +/-                              |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg | -                             | +/-      |                 | -                             | +/-                              |
| 3      | Agua                                  | -                             | -        | +               | -                             | Muy pocas partículas en el fondo |
|        | Solución de Na-Bis                    | -                             | -        | +(más de 13,15) | -                             |                                  |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg | -                             | -        | +               | -                             |                                  |
| 4      | Agua                                  | +                             | NR       | NR              | +                             | NR                               |
|        | Solución de Na-Bis                    | +                             |          |                 | +                             |                                  |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg | +/-                           |          |                 | +                             |                                  |

|   |                                       |    |    |    |   |    |
|---|---------------------------------------|----|----|----|---|----|
| 5 | Agua                                  | ++ | NR | NR | + | NR |
|   | Solución de Na-Bis                    | ++ |    |    | + |    |
|   | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg | ++ |    |    | + |    |

- Sin precipitado                      + Precipitado

Se muestrearon las formulaciones para análisis mediante HPLC al final de la preparación y al cabo de 5 días de estabilidad a t. a. Se calculó la recuperación al cabo de 5 días a t. a. en comparación con T = 0.

5 Tabla A2 - Estabilidad química

| Método | Primera prueba                           |  | Segunda prueba                           |  |       |
|--------|--|--|--|--|-------|
|        | Recuperación de LD al cabo de 5 días (%) | Recuperación de CD al cabo de 5 días (%) | Recuperación de LD al cabo de 5 días (%) | Recuperación de CD al cabo de 5 días (%) |       |
| 1      | Agua                                     | 90,6                                     | 98,0                                     | 89,5                                     | 100,4 |
|        | Solución de Na-Bis                       | 90,6                                     | 98,6                                     | 87,0                                     | 101,3 |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg    | 90,8                                     | 98,0                                     | 88,9                                     | 99,9  |
| 2      | Agua                                     | 98,4                                     | 98,2                                     | 99,1                                     | 100,1 |
|        | Solución de Na-Bis                       | 98,2                                     | 98,1                                     | 99,4                                     | 100,5 |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg    | 99,0                                     | 98,5                                     | 98,9                                     | 99,5  |
| 3      | Agua                                     | 99,7                                     | 97,5                                     | 95,5 [1]                                 | 96,5  |
|        | Solución de Na-Bis                       | 99,2                                     | 97,7                                     | 97,7 <sup>(a)</sup>                      | 99,1  |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg    | 99,5                                     | 98,1                                     | 94,9 <sup>(a)</sup>                      | 96,2  |
| 4      | Agua                                     | 97,7                                     | 97,5                                     | 96,3                                     | 99,3  |
|        | Solución de Na-Bis                       | 96,0                                     | 95,8                                     | 94,9                                     | 97,6  |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg    | 97,7                                     | 97,9                                     | 96,3                                     | 100,0 |
| 5      | Agua                                     | 97,9                                     | 96,3                                     | 98,1                                     | 100,9 |
|        | Solución de Na-Bis                       | 98,2                                     | 98,0                                     | 98,2                                     | 102,2 |
|        | Solución de Na-Bis valorada con L-Arg    | 97,4                                     | 96,7                                     | 98,3                                     | 100,6 |

[1] Los valores de recuperación fueron más bajos en la segunda prueba en comparación con la primera prueba, debido a un problema técnico que ocurrió durante el muestreo. [a] Los valores de recuperación fueron más bajos en la segunda prueba en comparación con la primera prueba, debido a un problema técnico que ocurrió durante el muestreo.

10

Los resultados de las Tablas A1 y A2 muestran claramente que el método de preparación de la formulación tiene un impacto significativo en su estabilidad física y química. La formulación del Método n.º 3 presenta una estabilidad significativamente mayor.

15

Ejemplo 3: Efecto de la arginina sobre la estabilidad a largo plazo de composiciones de levodopa y de levodopa/carbidopa

Se prepararon formulaciones líquidas con levodopa, carbidopa y arginina empleando el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 2, y se realizaron estudios comparativos sobre formulaciones con distinta concentración de arginina y/o un aminoazúcar (por ejemplo, meglumina) y/o un azúcar (por ejemplo, dextrosa) y/o una base (NaOH) u otro aminoácido básico (por ejemplo, lisina, histidina). En la Tabla B se muestran los resultados.

La Tabla B indica que la arginina forma soluciones estables con altas concentraciones de levodopa y carbidopa (> 2,5%) a relaciones molares < 1:2.5, mientras que con otros aminoácidos básicos LD ni siquiera se disuelve en estas condiciones. Con relaciones molares de LD/CD a arginina de 1:< 2, las soluciones no tienen estabilidad a largo plazo, salvo que se emplee meglumina u otro contraión, y se puede emplear meglumina para reducir la relación molar de arginina a LD/CD.

5

Tabla B

| Conc. LD/CD (%) | Aminoácido (AA) |           |                          | Otro   |           |                         | Disolución | Estabilidad física a t. a. |
|-----------------|-----------------|-----------|--------------------------|--------|-----------|-------------------------|------------|----------------------------|
|                 | Nombre          | Conc. (%) | Relación molar (IFA:Arg) | Nombre | Conc. (%) | Relación molar (IFA:Cl) |            |                            |
| 10/0            | Lys             | 18,5      | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 5/0             | Lys             | 9,25      | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 3,3/0           | Lys             | 6,2       | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 3/0             | Lys             | 5,6       | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | Parcial    | NA                         |
| 2,5/0           | Lys             | 4,6       | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | Sí         | 2 días                     |
| 5/0             | His             | 9,8       | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 2,5/0           | His             | 4,9       | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 1,25/0          | His             | 2,5       | 1:2,5                    | -      | -         | -                       | Sí         | 14 días                    |
| 9/0             | Arg             | 8,2       | 1:1                      | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 4,7/0           | Arg             | 4,0       | 1:1                      | -      | -         | -                       | No         | NA                         |
| 9,5/0           | Arg             | 15,9      | 1:1,9                    | -      | -         | -                       | Sí         | 2 días                     |
| 4,8/1,4         | Arg             | 11,0      | 1:2,0                    | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 2 meses                  |
| 4,8/1,4         | Arg             | 12,1      | 1:2,2                    | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 2 meses                  |
| 4,8/1,4         | Arg             | 12,7      | 1:2,4                    | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 2 meses                  |
| 5,4/1,5         | Arg             | 13,5      | 2,1                      | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 2 meses                  |
| 5,4/1,5         | Arg             | 14,8      | 2,3                      | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 2 meses                  |
| 6/1,5           | Arg             | 14,8      | 2,1                      | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 1 mes                    |
| 6/1,5           | Arg             | 16,0      | 2,3                      | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 2 meses                  |
| 7/2             | Arg             | 17,8      | 2,2                      | -      | -         | -                       | Sí         | ≥ 1 mes                    |
| 7/1,5           | Arg             | 14,1      | 1:1,8                    | Dex    | 5,0       | -                       | Sí         | Cambio de color            |
| 8/1,5           | Arg             | 15,7      | 1:1,9                    | Dex    | 5,0       | -                       | Sí         | Cambio de color            |
| 10/1,5          | Arg             | 19,2      | 1:1,9                    | Dex    | 5,0       | -                       | Sí         | Cambio de color            |
| 6/1,5           | Arg             | 9,3       | 1:1,5                    | NaOH   | 4,6       | 1:0,5                   | Sí         | ≥ 3 meses                  |
| 5/0             | -               | -         | -                        | Meg    | 5,0       | 1:1                     | No         | NA                         |
| 5/0             | -               | -         | -                        | Meg    | 5,9       | 1:1,2                   | No         | NA                         |
| 5/0             | -               | -         | -                        | Meg    | 10,8      | 1:2,2                   | Sí         | NA                         |
| 8/1,5           | Arg             | 15,7      | 1:1,9                    | Meg    | 3,2       | 1:0,4                   | Sí         | ≥ 4,5 meses                |
| 8/1,5           | Arg             | 12,2      | 1:1,5                    | Meg    | 7,9       | 1:1                     | Sí         | ≥ 4,5 meses                |
| 10/1,5          | Arg             | 19,2      | 1:1,9                    | Meg    | 4,0       | 1:0,4                   | Sí         | ≥ 4,5 meses                |
| 10/1,5          | Arg             | 14,6      | 1:1,5                    | Meg    | 9,9       | 1:1                     | Sí         | ≥ 4,5 meses                |
| 7/1,5           | Arg             | 14,1      | 1:1,9                    | Meg    | 2,8       | 1:0,4                   | Sí         | ≥ 4,5 meses                |
| 7/1,5           | Arg             | 10,7      | 1:1,5                    | Meg    | 6,9       | 1:1                     | Sí         | ≥ 4,5 meses                |

- IFA - Ingrediente farmacéutico activo; Lys - Lisina; His - Histidina; Arg - Arginina; Dex - Dextrosa; Meg - Meglumina

## ES 2 660 772 T3

5 Se prepararon formulaciones líquidas pesando todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y añadiendo agua precalentada a  $73\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Se dispuso la suspensión en un baño de agua a  $73\pm 3^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 10 minutos hasta que se disolvió por completo. Se mantuvo a t. a. durante 10 minutos la solución de LD/CD para que se enfriase. Después se añadió ácido ascórbico. Se dividieron las soluciones en viales de vidrio y se mantuvieron a  $+25^{\circ}\text{C}$  y a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, se pusieron a t. a. los viales congelados hasta que se descongelaron por completo. Después se mezclaron las formulaciones y se sometieron a análisis de estabilidad.

Las Tablas C indican el efecto de la L-arginina sobre la estabilidad física y química a largo plazo a  $+25^{\circ}\text{C}$  y a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

10 Se prepararon formulaciones líquidas pesando todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y añadiendo agua precalentada a  $73\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Se dispuso la suspensión en un baño de agua a  $73\pm 3^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 10 minutos hasta que se disolvió por completo. Se mantuvo a t. a. durante 10 minutos la solución de LD/CD para que se enfriase. Después se añadió ácido ascórbico. Se dividieron las soluciones en viales de vidrio y se mantuvieron a  $+25^{\circ}\text{C}$  y a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, se pusieron a t. a. los viales congelados hasta que se descongelaron por completo. Después se mezclaron las formulaciones y se sometieron a análisis de estabilidad.

Tabla C1

| Formulación                      | Conc. de L-Arg (%) | Estabilidad física a t. a. | Estabilidad (% respecto a T=0) a t. a. |      |         |      |
|----------------------------------|--------------------|----------------------------|--|------|---------|------|
|                                  |                    |                            | 5 días                                 |      | 2 meses |      |
|                                  |                    |                            | LD                                     | CD   | LD      | CD   |
| LD/CD 6/1,5%<br>(1% de Na-Asc)   | 13,5               | 6 días                     | 100,0                                  | 97,5 |         |      |
|                                  | 14,2               | al menos 7 días            | 100,8                                  | 96,7 |         |      |
|                                  | 14,8               |                            | 99,6                                   | 96,6 |         |      |
|                                  | 16,0               |                            | 99,5                                   | 96,6 |         |      |
| LD/CD 4,8/1,4%<br>(1% de Na-Asc) | 11,0               | al menos 2 meses           | 99,4                                   | 97,3 | 100,1   | 93,7 |
|                                  | 11,6               |                            | 98,9                                   | 97,4 | 100,6   | 96,2 |
|                                  | 12,1               |                            | 99,1                                   | 97,0 | 100,3   | 94,3 |
|                                  | 12,7               |                            | 99,4                                   | 97,2 | 99,0    | 92,4 |

15

Tabla C2

| Formulación   | Conc. de L-Arg (%) | Estabilidad física                          | Estabilidad (% respecto a T=0)<br>2 semanas a $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ |      |                  |      |
|---|--------------------|---|--|------|------------------|------|
|   |                    |   | Inmediatamente después de descongelar                                    |      | 24 horas a t. a. |      |
|   |                    |   | LD   | CD   | LD               | CD   |
| LD/CD 6/1,5%<br>(1% de Na-Asc)<br>a $-20^{\circ}\text{C}$ | 13,5               | al menos 24 horas<br>después de descongelar | 99,7   | 98,4 | 100,0            | 99,1 |
|   | 14,2               |   | 99,8   | 98,1 | 101,0            | 99,4 |
|   | 14,8               |   | 100,0  | 98,9 | 99,9             | 98,9 |
|   | 16,0               |   | 99,9   | 98,8 | 100,3            | 99,3 |

Tabla C3

| Formulación    | Conc. de L-Arg (%) | Estabilidad física (a t. a.) |                 |
|----------------|--------------------|------------------------------|-----------------|
|                |                    | 1% de Na-Asc                 | 1% de Asc       |
| LD/CD 6/1,5%   | 14,8               | al menos 3 semanas           | al menos 3 días |
|                | 15,8               |                              |                 |
|                | 16,8               |                              |                 |
| LD/CD 5,4/1,5% | 12,3               | al menos 3 días              |                 |
|                | 13,5               |                              |                 |
|                | 14,8               |                              |                 |

Tabla C4

| Formulación                | Conc. de L-Arg (%) | Estabilidad física (tras 2 meses a t. a.) | Estabilidad (% respecto a T=0) a t. a. |       |           |       |       |       |
|----------------------------|--------------------|---|--|-------|-----------|-------|-------|-------|
|                            |                    |   | 1 semana                               |       | 2 semanas |       | 1 mes |       |
|                            |                    |   | LD                                     | CD    | LD        | CD    | LD    | CD    |
| LD/CD 5,4/1,5% (1% de Asc) | 13,5               | +   | 101,4                                  | 100,4 | 101,7     | 98,4  | 98,8  | 103,1 |
|                            | 14,8               | +   | 101,4                                  | 101,4 | 102,0     | 100,1 | 99,0  | 104,2 |
| LD/CD 6/1,5% (1% de Asc)   | 14,8               | +   | 101,8                                  | 101,5 | 101,6     | 99,6  | 99,0  | 104,2 |
|                            | 16,0               | -   | 101,1                                  | 100,4 | 102,8     | 100,6 | 99,4  | 104,2 |
| LD/CD 7/2% (1% de Asc)     | 17,8               | +   | 101,7                                  | 101,0 | 102,7     | 99,7  | 98,7  | 103,1 |
| LD/CD 7/2% (1% de Na-Asc)  |                    | -   | 100,6                                  | NA    | 101,9     | 99,2  | 98,4  | 103,6 |

Tabla C5

| Formulación                | Conc. de L-Arg (%) | Estabilidad física (11 días después de descongelar) | Estabilidad (% respecto a T=0) 2 semanas a -20±5°C inmediatamente después de descongelar |       | Estabilidad (% respecto a T=0) 5 semanas a -20±5°C inmediatamente después de descongelar |       |
|----------------------------|--------------------|---|--|-------|--|-------|
|                            |                    |   | LD   | CD    | LD   | CD    |
| LD/CD 5,4/1,5% (1% de Asc) | 13,5               | +   | 102,3  | 99,5  | 99,4   | 104,3 |
|                            | 14,8               | -   | 102,7  | 101,3 | 99,6   | 104,6 |
| LD/CD 6/1,5% (1% de Asc)   | 14,8               | -   | 102,6  | 101,1 | 99,1   | 104,2 |
|                            | 16,0               | -   | 103,2  | 100,9 | 99,2   | 104,3 |
| LD/CD 7/2% (1% de Asc)     | 17,8               | +   | 102,8  | 101,0 | 99,2   | 104,3 |
| LD/CD 7/2% (1% de Na-Asc)  |                    | -   | 102,9  | 101,0 | 99,4   | 104,4 |

5 Tabla C6

| Conc. de LD/CD | Conc. de L-Arg (%) | Estabilidad física a 25°C            |
|----------------|--------------------|--------------------------------------|
| 12/3%          | 24,4               | precipitado considerable en el día 5 |
|                | 29,6               | ligero precipitado en el día 5       |
|                | 32,1               | sin precipitado en el día 5          |

Las Tablas C1-C6 indican que existe una correlación entre la relación molar de arginina con respecto a LD/CD y la estabilidad, donde generalmente las composiciones que tienen más arginina tienen mayor estabilidad: soluciones de LD/CD:arginina (para relaciones molares de 1:≥ 2,1) son estables durante al menos 1 mes a t. a. y a -20±5°C. Las soluciones son estables incluso a concentraciones de sólido muy elevadas (total > 45%).

10 Se valoraron con ácido acético (del 100%) o ácido láctico (del 85%) formulaciones que contenían LD/CD 6/1,5% y 5,4/1,5% y concentraciones variadas de L-Arg, con el fin de investigar el efecto del pH y la concentración de L-arginina sobre la estabilidad física de las soluciones. La Tabla D indica los resultados.

ES 2 660 772 T3

Tabla D

|              | L-Arginina (%) | Asc/Na-Asc | pH antes | Láctico (%) | pH tras láctico | Descenso de pH | 4 horas | 24 horas |
|--------------|----------------|------------|----------|-------------|-----------------|----------------|---------|----------|
| LD/CD 6/1,5% | 14,8           | Na-Asc     | 9,53     | 1,1         | 9,25            | -0,28          | OK      | +        |
|              |                |            | 9,53     | 1,7         | 9,16            | -0,37          | +       | +        |
|              |                |            | 9,53     | 2,3         | 9,02            | -0,51          | ++      | +        |
|              | 14,8           | Asc        | 9,41     | 0,85        | 9,24            | -0,17          | OK      | +        |
|              |                |            | 9,42     | 1,3         | 9,14            | -0,28          | +       | +        |
|              |                |            | 9,41     | 1,7         | 9,06            | -0,35          | +       | +        |
|              | 15,8           | Na-Asc     | 9,52     | 1,1         | 9,33            | -0,19          | OK      | OK       |
|              |                |            | 9,50     | 1,7         | 9,21            | -0,32          | OK      | +        |
|              |                |            | 9,53     | 2,3         | 9,08            | -0,45          | +       | +        |
|              | 15,8           | Asc        | 9,44     | 0,85        | 9,27            | -0,17          | OK      | OK       |
|              |                |            | 9,45     | 1,3         | 9,19            | -0,26          | OK      | +        |
|              |                |            | 9,45     | 1,7         | 9,11            | -0,34          | +       | +        |
|              | 16,8           | Na-Asc     | 9,56     | 1,1         | 9,36            | -0,20          | OK      | OK       |
|              |                |            | 9,56     | 1,7         | 9,23            | -0,33          | OK      | OK       |
|              |                |            | 9,56     | 2,3         | 9,09            | -0,47          | OK      | +        |
|              | 16,8           | Asc        | 9,46     | 0,85        | 9,30            | -0,16          | OK      | OK       |
|              |                |            | 9,46     | 1,3         | 9,20            | -0,26          | OK      | OK       |
|              |                |            | 9,47     | 1,7         | 9,11            | -0,36          | OK      | +        |

|                | L-Arginina (%) | Asc/Na-Asc | pH antes | Láctico (%) | Acético (%) | pH después | Descenso de pH | 2 días | 3 días | 10 días |
|----------------|----------------|------------|----------|-------------|-------------|------------|----------------|--------|--------|---------|
| LD/CD 5,4/1,5% | 12,3           | Na-Asc     | 9,41     | 0,36        | -           | 9,35       | -0,06          | OK     | +      | +       |
|                |                |            | 9,43     | 1,0         | -           | 9,18       | -0,25          | ++     | +      | +       |
|                |                |            | 9,43     | -           | 0,35        | 9,29       | -0,14          | OK     | +      | +       |
|                | 12,3           | Asc        | 9,28     | 0,36        | -           | 9,20       | -0,08          | ++     | +      | +       |
|                |                |            | 9,29     | 1,0         | -           | 9,05       | -0,24          | ++     | ++     | ++      |
|                |                |            | 9,29     | -           | 0,35        | 9,14       | -0,15          | ++     | ++     | ++      |
|                | 13,5           | Na-Asc     | 9,50     | 0,36        | -           | 9,38       | -0,12          | OK     | OK     | OK      |
|                |                |            | 9,48     | 1,0         | -           | 9,25       | -0,23          | +      | +      | +       |
|                |                |            | 9,49     | -           | 0,35        | 9,35       | -0,14          | OK     | OK     | OK      |
|                | 13,5           | Asc        | 9,32     | 0,36        | -           | 9,25       | -0,07          | +      | +      | +       |
|                |                |            | 9,33     | 1,0         | -           | 9,11       | -0,22          | ++     | ++     | ++      |
|                |                |            | 9,34     | -           | 0,35        | 9,20       | -0,14          | +      | +      | +       |
|                | 14,8           | Na-Asc     | 9,51     | 0,36        | -           | 9,43       | -0,08          | OK     | OK     | OK      |
|                |                |            | 9,51     | 1,0         | -           | 9,28       | -0,23          | OK     | OK     | OK      |
|                |                |            | 9,51     | -           | 0,35        | 9,38       | -0,13          | OK     | OK     | OK      |
|                | 14,8           | Asc        | 9,36     | 0,36        | -           | 9,29       | -0,07          | OK     | OK     | OK      |
|                |                |            | 9,37     | 1,0         | -           | 9,13       | -0,24          | +/-    | +      | +       |
|                |                |            | 9,36     | -           | 0,35        | 9,23       | -0,13          | OK     | OK     | OK      |

OK - sin precipitado; +/- muy pocas partículas; + ligero precipitado; ++ precipitado considerable

La Tabla E muestra la estabilidad física y química 3 semanas después de la preparación de la formulación de LD/CD/Arg 6/1,5/14,8% utilizada para las pruebas de estabilidad que se muestran en la Tabla D.

Tabla E

| Formulación                     | Asc/Na-Asc (1%) | Estabilidad física (a t. a.) | Estabilidad (% respecto a T=0) |      |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|------|
|                                 |                 |                              | LD                             | CD   |
| LD/CD 6/1,5%,<br>14,8% de L-Arg | Asc             | ≥ 3 semanas                  | 103,1                          | 98,9 |
|                                 | Na-Asc          |                              | 101,1                          | 97,4 |

- 5 La Tabla D indica que el ácido ascórbico reduce el pH en 0,1-0,15 unidades en comparación con Na-ascorbato, y que otros ácidos orgánicos pueden reducir aún más el pH de las formulaciones. Pero los resultados de la prueba de estabilidad física indican que las formulaciones no son generalmente estables a pH < 9,15±0,5. Las formulaciones con Na-ascorbato parecen más estables que las formulaciones con ácido ascórbico para una concentración dada de L-arginina. Por lo tanto, se sugiere que el exceso de ácido puede causar precipitación en ausencia de una cantidad adecuada de L-Arg.

Ejemplo 4: Estabilidad de formulaciones de levodopa con carbidopa *in vitro* y *ex vivo*

Se investigó el efecto de la carbidopa sobre formulaciones de levodopa. Se prepararon formulaciones de levodopa (LD) con 0, 0,5, 1, 1,5 y 2% en peso de carbidopa (CD) y una concentración constante de arginina. Se evaluaron las estabildades físicas y químicas, como se muestra en la Tabla F:

15 Tabla F

| Formulación |            | N <sub>2</sub> +/- | Estabilidad física | Estabilidad (% respecto a T=0) |      |         |       |
|-------------|------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------|---------|-------|
|             |            |                    |                    | 3 días                         |      | 15 días |       |
|             |            |                    |                    | LD                             | CD   | LD      | CD    |
| 7% de LD    | sin CD     | +                  | estable            | 99,2                           | NA   | 103,4   | NA    |
|             |            | -                  | estable            | 98,1                           | NA   | -       | NA    |
|             | 0,5% de CD | +                  | estable            | 98,6                           | 94,7 | 104,1   | 108,1 |
|             |            | -                  | estable            | 98,7                           | 95,6 | -       | -     |
|             | 1% de CD   | +                  | estable            | 98,9                           | 95,2 | 102,5   | 104,4 |
|             |            | -                  | ligero precipitado | 97,9                           | 94,0 | -       | -     |
|             | 1,5% de CD | +                  | 7 días             | 98,1                           | 94,2 | 103,7   | 104,8 |
|             |            | -                  |                    | 99,6                           | 96,0 | -       | -     |
|             | 2% de CD   | +                  | 4 días             | 98,9                           | 94,5 | 102,9   | 103,3 |
|             |            | -                  |                    | 98,3                           | 94,8 | -       | -     |

- Los resultados experimentales que se muestran en la Figura 1A (véanse las figuras) indican que la carbidopa previno la formación de color amarillo oscuro en presencia de aire, de una manera relacionada con la dosis. En ausencia de aire (con N<sub>2</sub> en el espacio de cabeza) 0,5% de CD fue suficiente para inhibir esta formación de color. Se sugiere que la CD inhibe la oxidación de la LD *in vitro*. Los resultados experimentales que se muestran en la Tabla F indican que la carbidopa no tiene efecto significativo sobre la estabilidad química de la levodopa. También muestran que la proporción entre la arginina y los ingredientes activos totales es importante para evitar la precipitación, es decir, la estabilidad física de la formulación depende de la concentración relativa de arginina.

- En un experimento adicional, se prepararon formulaciones de LD con 0, 0,5, 1 y 2% de CD y concentraciones respectivas de arginina. Se evaluó la estabilidad física y química, y los resultados se muestran en la Tabla G:

Tabla G

| Formulación         | L-Arg (%) | Estabilidad física a t. a. (% de t0) |       |                        |      | Estabilidad física a t. a. 1 mes después de descongelar LD |
|---------------------|-----------|--------------------------------------|-------|------------------------|------|--|
|                     |           | 3 días                               |       | 1 mes tras descongelar |      |  |
|                     |           | LD                                   | CD    | LD                     | CD   |  |
| 6% de LD/0% de CD   | 13,5      | 102,3                                | -     | 6% de LD/0% de CD      | 13,5 | 102,3  |
| 6% de LD/0,5% de CD | 14,2      | 103,3                                | 100,4 | 6% de LD/0,5% de CD    | 14,2 | 103,3  |
| 6% de LD/1% de CD   | 14,8      | 103,5                                | 101,3 | 6% de LD/1% de CD      | 14,8 | 103,5  |
| 6% de LD/2% de CD   | 16,5      | 103,3                                | 101,6 | 6% de LD/2% de CD      | 16,5 | 103,3  |

En presencia de concentraciones adecuadas de L-arginina, todas las formulaciones *ex vivo* fueron estables durante al menos un mes a t. a. tras descongelar, como se muestra en la Tabla G.

- 5 En la Figura 1 se muestra el efecto de la carbidopa sobre la estabilidad de formulaciones de levodopa. Se administró de manera continua una solución de LD-arginina al 7%, con o sin 2% de CD, a un ritmo de 0,08 ml/h x 18 h, a 37°C, a una piel de cerdo fresca, de espesor completo, de 5x5 cm. El lado derecho de la Figura 1 indica la ausencia de formación de subproductos negros, lo que sugiere que la CD inhibe la oxidación de LD *ex vivo* y también puede inhibir la formación de o-quinonas y melanina.

10 Ejemplo 5: Estabilidad de formulaciones de carbidopa con levodopa

Se investigó el efecto de la levodopa sobre la estabilidad de la carbidopa. La Tabla H indica los resultados.

Tabla H

| Formulación       | T=0       |           |                | T=4 días a 25°C |           |                              |
|-------------------|-----------|-----------|----------------|-----------------|-----------|------------------------------|
|                   | LD (mg/g) | CD (mg/g) |                | LD (mg/g)       | CD (mg/g) | Recuperación de CD (% de t0) |
| 6% de LD/2% de CD | 60,3      | 19,4      | Aire           | 63,2            | 18,9      | 97,4                         |
|                   |           |           | N <sub>2</sub> | 62,9            | 19,0      | 97,9                         |
| 2% de CD          | N/A       | 19,5      | Aire           | N/A             | 15,9      | 81,5                         |
|                   |           |           | N <sub>2</sub> | N/A             | 19,0      | 97,4                         |

| T=0               | Tiempo de retención (área de impureza) |      |      |      |      |      |      |       |       |       |       |  |
|-------------------|--|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|--|
| Formulación       | 3,38                                   | 3,54 | 4,2  | 4,85 | 5,2  | 5,52 | 5,77 | 12,10 | 13,35 | 13,60 | 14,60 |  |
| 6% de LD/2% de CD | NA                                     | NA   | 1,08 | 3,15 | 1,67 | 0,34 | 0,86 | NA    | 1,48  | 0,95  | 1,63  |  |
| 2% de CD          | 1,30                                   | 0,25 | NA   | 1,79 | NA   | NA   | 0,95 | 0,35  | NA    | 1,45  | 3,83  |  |
| CD frente a CD/LD |  |      |      | 0,6  |      |      | 1,1  |       |       | 1,5   | 2,3   |  |

| T=4 días a 25°C   | Tiempo de retención (área de impureza) |       |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |
|-------------------|--|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                   |  | 3,15  | 3,32 | 4,12 | 4,82 | 5,65 | 11,92 | 12,10 | 12,27 | 12,70 | 13,53 | 14,55 |
| 6% de LD/2% de CD | Aire                                   | 12,23 | 1,00 | 2,10 | 3,57 | 1,94 | 0,79  | 0,69  | 0,89  | 1,34  | 1,34  | 16,82 |
|                   | N <sub>2</sub>                         | 8,09  | 0,82 | 1,48 | 3,63 | 1,61 | 0,44  | 0,53  | 0,56  | 0,56  | 1,08  | 11,82 |
| 2% de CD          | Aire                                   | NA    | 1,59 | NA   | 9,49 | 1,18 | NA    | NA    | NA    | 7,54  | 24,04 | 70,22 |
|                   | N <sub>2</sub>                         | NA    | 1,65 | NA   | 6,63 | 1,07 | 0,23  | NA    | NA    | 0,50  | 3,62  | 25,45 |
| CD frente a CD/LD | Aire                                   |       | 1,6  |      | 2,7  | 0,6  |       |       |       | 5,6   | 17,9  | 4,2   |
|                   | N <sub>2</sub>                         |       | 2,0  |      | 1,8  | 0,7  | 0,5   |       |       | 0,9   | 3,4   | 2,2   |

La Tabla H indica que la CD era menos sensible a la oxidación y a la degradación y era más estable en presencia de LD: el área de las impurezas a t. r. 4,82, 5,65, 12,7, 13,53 y 14,55 aumentó significativamente en condiciones aerobias cuando no estaba presente LD, y el área de impurezas a t. r. 4,82 y 13,53 aumentó incluso en ausencia de oxígeno. Parece que la LD puede proteger a la CD de la degradación.

5 Ejemplo 6: Toxicidad y farmacocinética de formulaciones de levodopa con carbidopa

Se investigó en cerdos el efecto de la carbidopa sobre la toxicidad local de la levodopa: se administraron de manera continua a cerdos por vía SC soluciones que contenían 6% de LD y 0, 0,5 o 1% de CD, con la cantidad respectiva de arginina (13,5, 14,2 o 14,8%, respectivamente) a un ritmo de 0,16 ml/h x 24 h. Cada formulación se administró a 2 cerdos. Se tomaron muestras de piel 8±1 días después. La Figura 2 muestra que la presencia de 1% de carbidopa reduce *in vivo* la gravedad y el grado de toxicidad dependiente de levodopa.

10

Se investigó el efecto de la carbidopa sobre la farmacocinética de la levodopa y la carbidopa: se administraron de manera continua a cerdos por vía SC soluciones que contenían 6% de LD y 0, 0,5, 1 o 2% de CD y la cantidad respectiva de arginina (13,5, 14,2,14,8 o 16,5%, respectivamente) a un ritmo de 0,16 ml/h x 24 h. La Figura 3 muestra que la CD tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética de la LD. Este efecto era dependiente de la dosis y lineal entre ±0,3 y ±1,2% de CD, como en el Ejemplo 6.

15

Ejemplo 7: Efecto de inhibidores de tirosinasa

Se estudió *ex vivo* el efecto de inhibidores de tirosinasa, análogos de sustrato, quelantes de Cu<sup>++</sup> y captadores de o-quinona sobre la oxidación de levodopa (LD) tras la administración subcutánea continua de formulaciones de levodopa/carbidopa a 37°C en el tejido subcutáneo de piel de cerdo.

20 Se dispusieron muestras de piel de cerdo de grosor completo (incluido el tejido subcutáneo) encima de un frasco de vidrio de 100 ml lleno hasta arriba con PBS templada, en un incubador ajustado a 37°C. La piel estaba directamente en contacto con la PBS, y se cubrieron la piel y el frasco con Parafilm para proteger en lo posible del aire la cara interna de la piel. Se administraron por vía subcutánea las formulaciones utilizando una "mariposa" de calibre 22 y una bomba de infusión ajustada a 0,08 ml/h.

25 En la Tabla I se enumera una lista de diversos estabilizadores potenciales de levodopa e inhibidores de oxidación/degradación/metabolismo. Se ensayó *ex vivo* el efecto de representantes de cada grupo y combinaciones de los mismos, y se muestra en la Figura 4.

El número de cada muestra de piel corresponde a la formulación numerada que se administró según figura en la Tabla J siguiente:

30 Tabla I

Quelantes de Cu<sup>++</sup>

| Nombre químico           | P. mol. | Solubilidad | Uso clínico           |            | Compatibilidad de pH |
|--------------------------|---------|-------------|-----------------------|------------|----------------------|
|                          |         |             | Dosis mín.            | Dosis máx. |                      |
| EDTA de calcio y disodio | 374     | soluble     | 500 mg/m <sup>2</sup> | 0,17%      | √                    |
| EDTA de disodio          | 372     | soluble     | NA                    | 0,2%       | √                    |
| DMSA (succímero)         | 182     | soluble     | 10 mg/kg x3           | NI         | pKa 3, 3,9           |
| DPA (D-penicilamina)     | 149     | soluble     | 125 mg x1             | NA         | pKa 8 & 10,5         |
| Trientina (HCl)          | ?       | soluble     | 250 mg x2             | NA         |                      |
| Dimercaprol              | 124     | 0,275%      | 2,5 mg x4             | NA         | pKa 10,4             |
| Clioquinol               | 305     | < 0,1%      | 125 mg x2             | NA         |                      |
| Tiosulfato de sodio      |         |             | NA                    | 0,2%       |                      |
| TETA                     |         |             | NA                    | NA         |                      |
| TEPA                     |         |             | NA                    | NA         |                      |
| Curcumina                |         |             | NA                    | NA         |                      |
| Neocuproína              |         |             | NA                    | NA         |                      |
| Tanino                   |         |             | NA                    | NA         |                      |
| Cuprizona                |         |             | NA                    | NA         |                      |

NI - no indicado; NA - no aplicable

Análogos de sustrato

| Nombre químico    | P. mol. | Solubilidad | Compatibilidad de pH |
|-------------------|---------|-------------|----------------------|
| Benzoato de sodio |         |             | pKa 4,2              |
| L-Fenilalanina    |         |             |                      |

Inhibidores de tirosinasa

| Nombre genérico                  | P. mol. | Solubilidad | Concentración mín. requerida |
|----------------------------------|---------|-------------|------------------------------|
| Captopril                        | 217     | soluble     | 0,04 mg/ml                   |
| Metimazol                        | 114     | soluble     |                              |
| Quercetina                       | 302     |             |                              |
| Arbutina                         |         |             |                              |
| Aloesina                         |         |             |                              |
| N-Acetilglucosamina              |         |             |                              |
| Ácido retinoico                  |         |             |                              |
| Ferulato de $\alpha$ -tocoferilo |         |             |                              |
| MAP (fosfato de ascorbilo y Mg)  |         |             |                              |

NI - no indicado; NA - no aplicable

5 Captadores de o-quinona

| Nombre genérico | P. mol. | Solubilidad | Uso clínico | Compatibilidad de pH |
|-----------------|---------|-------------|-------------|----------------------|
|                 |         |             | Dosis       |                      |
| L-Cisteína      | 121     | soluble     | 0,1%        | pKa 8, 10            |
| Ácido ascórbico | 176     | soluble     | 1,0%        | pKa 4, 11            |
| Glutación (GSH) |         |             | 0,5%        | pKa 8, 10            |
|                 |         |             |             |                      |

Tabla J

| n.º | Composición                             | n.º | Composición   |
|-----|---|-----|---|
| 1   | 7% de LD, 0,02% de Na-bisulfito         | 6   | 7% de LD, 0,2% de EDTA-Ca-Na <sub>2</sub>   |
| 2   | 7% de LD, 2% de CD                      | 7   | 7% de LD, 0,2% de metimazol   |
| 3   | 7% de LD, 1% de Na-ascorbato            | 8   | 7% de LD, 0,2% de D-penicilamina  |
| 4   | 7% de LD, 0,1% de cisteína              | 9   | 7% de LD, 0,2% de captopril   |
| 5   | 7% de LD, 0,2% de Na <sub>2</sub> -EDTA | 10  | 7% de LD, 0,2% de EDTA-Ca-Na <sub>2</sub> , 0,2% de captopril, 1% de Na-ascorbato |

| n.º | Composición   | n.º | Composición  |
|-----|---|-----|--|
| 11  | 5,4% de LD, 0,02% de Na-bisulfito   | 16  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 1% de Na-ascorbato, 0,2% de metimazol              |
| 12  | 5,4% de LD, 1,5% de CD  | 17  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 0,2% de captopril                                  |
| 13  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 1% de Na-ascorbato                                  | 18  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 0,2% de captopril, 0,2% de EDTA-Ca-Na <sub>2</sub> |
| 14  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 1% de Na-ascorbato, 0,2% de EDTA-Ca-Na <sub>2</sub> | 19  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 0,2% de metimazol                                  |
| 15  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 1% de Na-ascorbato, 0,2% de captopril               | 20  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 0,2% de metimazol, 0,2% de EDTA-Ca-Na <sub>2</sub> |

| n.º | Composición  | n.º | Composición  |
|-----|--|-----|--|
| 21  | 7% de LD, 0,02% de Na-bisulfito                          | 26  | 7% de LD, 2% de CD, 1% de ascorbato, 0,2% de captopril               |
| 22  | 7% de LD, 2% de CD                                       | 27  | 7% de LD, 2% de CD, 0,2% de ascorbato, 0,2% de Na <sub>2</sub> -EDTA |
| 23  | 7% de LD, 2% de CD, 0,2% de ascorbato                    | 28  | 5,4% de LD, 1,5% de CD   |
| 24  | 7% de LD, 2% de CD, 1% de ascorbato                      | 29  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 0,2% de ascorbato                            |
| 25  | 7% de LD, 2% de CD, 0,2% de ascorbato, 0,2% de captopril | 30  | 5,4% de LD, 1,5% de CD, 1% de ascorbato                              |

| n.º | Composición  | n.º | Composición   |
|-----|--|-----|---|
| 31  | 7% de LD, 0,02% de Na-bisulfito                          | 35  | 7% de LD, 2% de CD, 1% de ascorbato   |
| 32  | 7% de LD, 2% de CD                                       | 36  | 7% de LD, 2% de CD, 1% de ascorbato, 0,2% de captopril                                  |
| 33  | 7% de LD, 2% de CD, 0,5% de ascorbato                    | 37  | 7% de LD, 2% de CD, 1% de ascorbato, 0,2% de captopril, 0,2% de Na <sub>2</sub> EDTA    |
| 34  | 7% de LD, 2% de CD, 0,5% de ascorbato, 0,2% de captopril | 38  | 7% de LD, 2% de CD, 1% de ascorbato, 0,2% de captopril, 0,2% de Ca-Na <sub>2</sub> EDTA |

- 5 La Figura 4 indica que el ascorbato, a una concentración de  $\geq 0,5\%$ , fue suficiente para inhibir el cambio de color de levodopa y carbidopa en muestras de piel de cerdo. Otros compuestos ensayados fueron menos eficaces.

Ejemplo 8: Efecto de inhibidores de tirosinasa sobre la toxicidad subcutánea *in vivo*

Se estudió el efecto de inhibidores de tirosinasa sobre la toxicidad subcutánea después de la administración subcutánea continua de LD/CD durante 24 h en cerdos, durante 6 a 11 días después de la administración. En la Tabla K se muestran los resultados:

10 Tabla K

| Formulación   | Puntuación histológica |          |
|---|------------------------|----------|
|   | Inflamación            | Necrosis |
| LD/CD (5,4/1,5%) + 1% de ascorbato  | 2,2                    | 2,0      |
| LD/CD (5,4/1,5%) + 1% de ascorbato, 0,2% de Ca-Na <sub>2</sub> -EDTA                    | 2,6                    | 2,5      |
| LD/CD (5,4/1,5%) + 1% de ascorbato, 0,2% de Ca-Na <sub>2</sub> -EDTA, 0,2% de captopril | 2,5                    | 2,6      |

| Puntuación | Clave                         |
|------------|-------------------------------|
| 0          | Sin lesiones                  |
| 1          | Inflamación/necrosis mínima   |
| 2          | Inflamación/necrosis leve     |
| 3          | Inflamación/necrosis moderada |
| 4          | Inflamación/necrosis grave    |

En las condiciones experimentales empleadas, el captopril y/o Ca-Na<sub>2</sub>EDTA no tuvieron un efecto adicional, en comparación con 1% de ascorbato solamente, en la protección frente a la toxicidad local.

## Ejemplo 9: Niveles plasmáticos de levodopa después de administración subcutánea

En este experimento, el objetivo fue determinar los niveles plasmáticos de LD (levodopa) después de la administración subcutánea continua de carbidopa, levodopa o entacapona y combinaciones de las mismas, con LD/CD por vía oral en cerdos.

- 5 Se trataron cerdos hembra Landrace x Large White que pesaban aproximadamente 22 kg, comenzando el día 1 a las 15:00 según la Tabla 1, con LD/CD 100/25 por vía oral y con las formulaciones de prueba respectivas, que contenían carbidopa, levodopa o entacapona y combinaciones de las mismas, formuladas con arginina, como se ha descrito más arriba, y administradas de manera continua por vía subcutánea a través de un parche dérmico (Omnipod®) a un ritmo de 0,08 ml/h.
- 10 La Tabla L indica el protocolo de tratamiento de cada grupo. Las formulaciones se prepararon como en los Ejemplos 1 y 2.

Tabla L

| Grupo de tratamiento     | Ninguno                   | CD              | CD+E                                | E              | LD+CD                            | LD             |
|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
| <i>n</i>                 | 3                         | 3               | 3                                   | 2              | 2                                | 1              |
| Vía de administración SC | sin tratamiento SC        | 2% de carbidopa | 2% de carbidopa + 10% de entacapona | 10% entacapona | 7% de levodopa + 2% de carbidopa | 7% de levodopa |
| Tratamiento por vía oral | levodopa/carbidopa 100/25 |                 |                                     |                |                                  |                |

- 15 Se tomaron muestras de sangre después de la 3ª dosis por vía oral en puntos temporales predeterminados, y se analizaron mediante HPLC-ECD los niveles plasmáticos de levodopa, carbidopa y 3-OMD.

La Figura 5 indica las concentraciones plasmáticas medias de levodopa tras la administración oral de Sinemet (LD/CD 100/25 por vía oral) con administración SC continua de A) entacapona (200 mg/24 h) ± CD (40 mg/24 h) o B) levodopa (140 mg/24 h) ± CD (40 mg/24 h) en cerdos (todas las formulaciones subcutáneas incluían arginina, como antes).

- 20 Los resultados muestran que existe un efecto sinérgico entre entacapona (200 mg/24 h) y CD (40 mg/24 h) sobre la PK plasmática de levodopa (ng/ml) cuando se administran de manera continua por vía subcutánea, en comparación con la PK plasmática de LD calculada, obtenida sumando las concentraciones plasmáticas de LD después de la administración SC continua de CD y entacapona cada una por separado (Figura 1A y Tabla 2, C frente a B+D).
- 25 Los resultados también muestran que existe un efecto aditivo entre levodopa (140 mg/24 h) y CD (40 mg/24 h) sobre la PK plasmática de levodopa (ng/ml) cuando se administra de manera continua por vía subcutánea, en comparación con la PK plasmática de LD calculada, obtenida sumando las concentraciones plasmáticas de LD después de la administración SC continua de CD y LD cada una por separado (Figura 1B y Tabla 2, E frente a D+F).
- 30 Además, los resultados sugieren que la administración SC continua de LD y CD puede ser suficiente para mantener concentraciones plasmáticas de levodopa constantes y continuas, incluso en ausencia de administración por vía oral de LD/CD (Figura 5B, línea de puntos, y Tabla M "E menos A"). La Tabla M presenta concentraciones valle de levodopa en plasma a las 6½ y 8 h después de la administración de LD/CD por vía oral.

Tabla M

| Tratamiento SC / Punto temporal (h) | Ninguno A | E B | E+CD C | CD D | LD+CD E | (LD+CD)-ninguno calculado E-A | LD F | LD+CD calculado D+F | E+CD calculado B+D |
|-------------------------------------|-----------|-----|--------|------|---------|-------------------------------|------|---------------------|--------------------|
| 6,5                                 | 51        | 179 | 1.695  | 998  | 1.226   | 1.174                         | 322  | 1.320               | 1.177              |
| 8                                   | 0         | 0   | 1.474  | 868  | 1.227   | 1.227                         | 413  | 1.281               | 868                |

E - entacapona; CD - carbidopa; LD - levodopa; NA - no disponible

- 35 La Figura 6 muestra biopsias de tejido del sitio de aplicación de la formulación combinada de levodopa-carbidopa arginina y de la formulación de levodopa/arginina. No se observó irritación visible ni daño del tejido con la formulación de levodopa-carbidopa arginina. El lugar donde se administró formulación de levodopa-arginina parece mostrar cierto ennegrecimiento del tejido. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que la formulación de carbidopa y arginina junto con levodopa (arginina) protege el tejido local frente al daño local de la levodopa, al evitar
- 40 la oxidación de la levodopa para dar productos irritantes, y que la carbidopa es un potente antioxidante.

Salvo que se indique otra cosa, todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., utilizadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, deben entenderse modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, salvo que se indique otra cosa, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener mediante la presente invención.

5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende de 2,5% a 7% en peso de levodopa; hasta 2% en peso de carbidopa; de 5% a 18% en peso de arginina; y de 0,25% a 3% en peso de ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha composición tiene un pH de 9,1 a 9,8 a 25°C, y la relación molar de levodopa más carbidopa con respecto a la arginina es de 1:1,8 a 1:3,5.
2. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicha composición tiene un pH de 9,2 a 9,8 a 25°C.
- 10 3. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de ácido ascórbico es ascorbato, Na-ascorbato, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio, palmitato de ascorbilo o estearato de ascorbilo.
4. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un agente que inhibe la formación de productos de oxidación.
- 15 5. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 4, en donde el agente es L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na<sub>2</sub>-EDTA, Na<sub>2</sub>-EDTA-Ca, bisulfito de sodio o combinaciones de los mismos.
6. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, que comprende:
- (i) 6% en peso de levodopa, 1,5% en peso de carbidopa, 1% en peso de Na-ascorbato y 13,5%, 14,2%, 14,8% o 16,0% en peso de arginina;
- 20 (ii) 4,8% en peso de levodopa, 1,4% en peso de carbidopa, 1% en peso de Na-ascorbato y 11%, 11,6%, 12,1% o 12,7% en peso de arginina;
- (iii) 6% en peso de levodopa, 1,5% en peso de carbidopa, 1% en peso de ácido ascórbico o Na-ascorbato y 14,8%, 15,8%, 16% o 16,8% en peso de arginina;
- 25 (iv) 5,4% en peso de levodopa, 1,5% en peso de carbidopa, 1% en peso de ácido ascórbico o Na-ascorbato y 12,3%, 13,5 o 14,8% en peso de arginina; o
- (v) 7% en peso de levodopa, 2% en peso de carbidopa, 1% en peso de ácido ascórbico o Na-ascorbato y 17,8% en peso de arginina.
- 30 7. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, formulada para administración subcutánea, transdérmica, intraduodenal o intravenosa continua.
8. La composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o del movimiento tal como la enfermedad de Parkinson.
- 35 9. Un parche transdérmico que comprende una composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

Fig. 1A

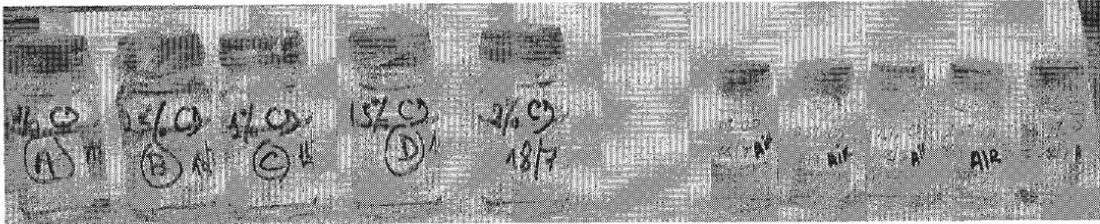


Fig. 1B

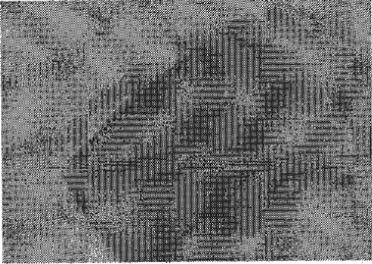
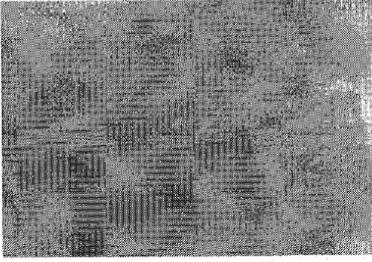
| sin CD  | con 2% de CD   |
|---|--|
|  |  |

Fig. 2

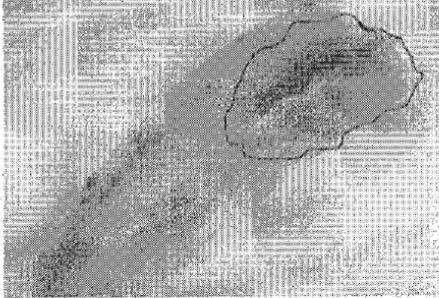
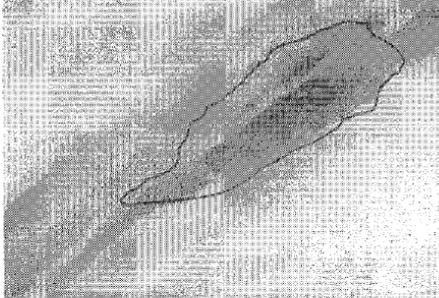
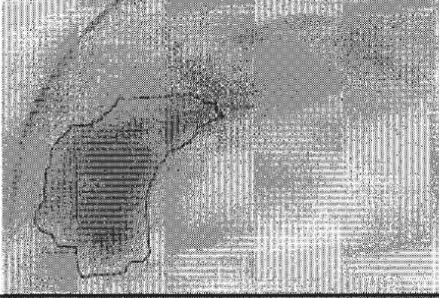
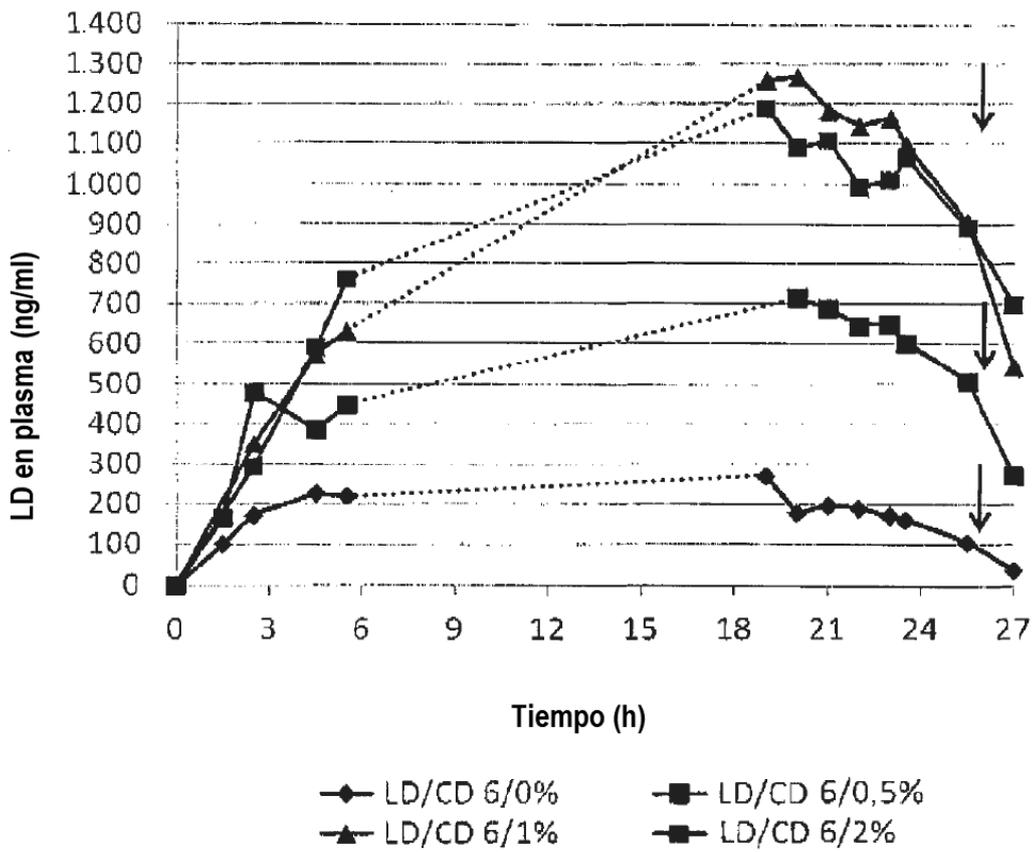
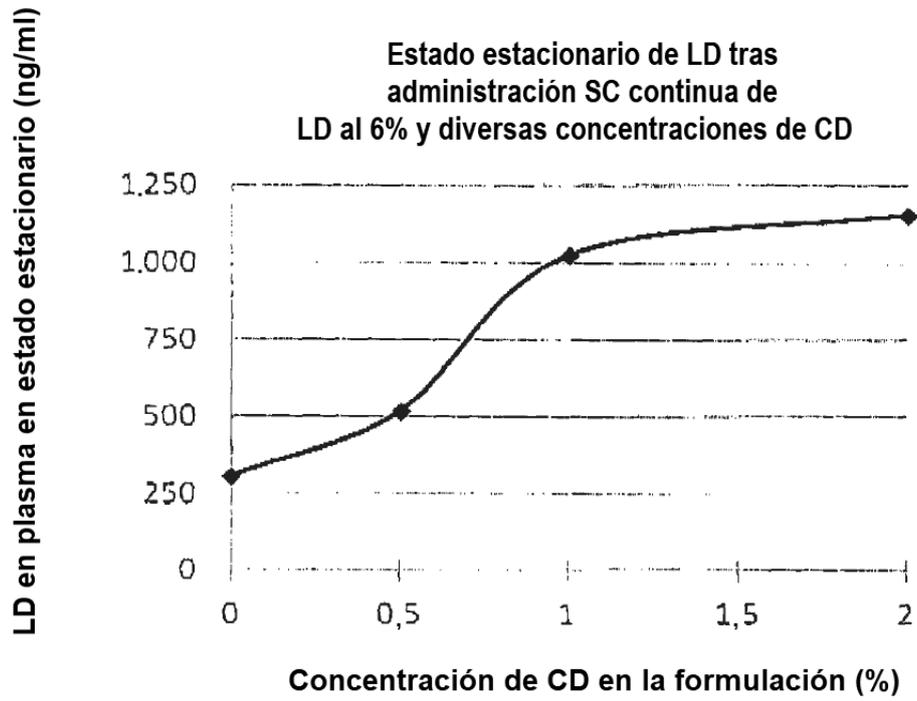
| LD/CD (%)  | 1   | 2  |
|------------|---|--|
| 0 (blanco) |    |    |
| 6/0        |   |   |
| 6/0,5      |  |  |
| 6/1        |  |  |

Fig. 3A

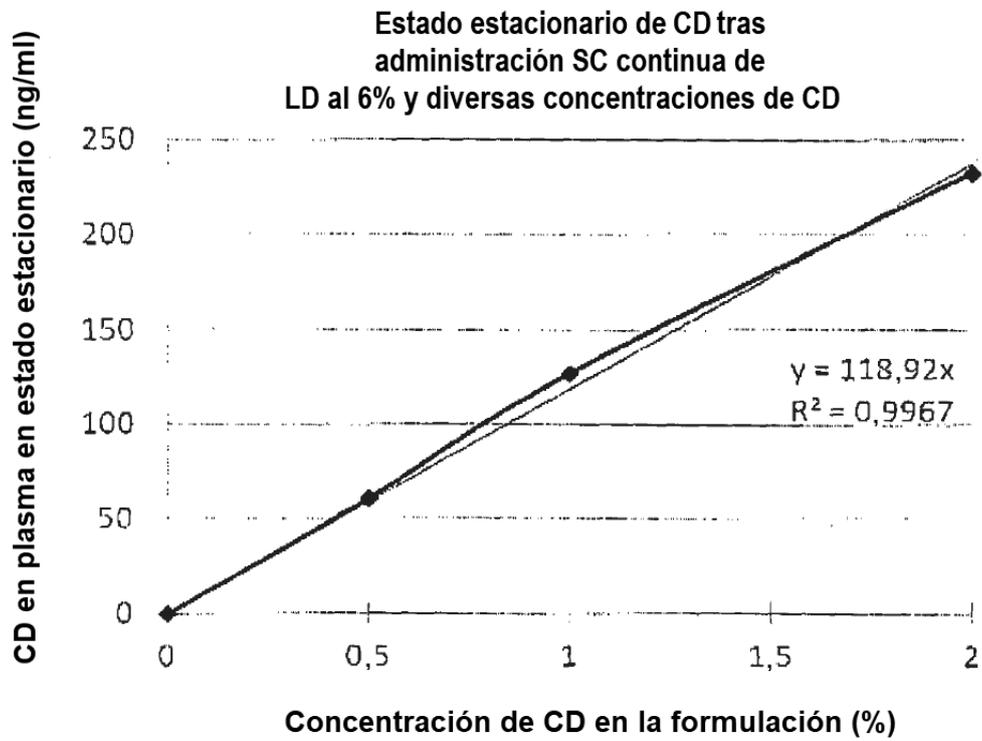
LD en plasma tras administración SC continua de LD al 6% con distintas concentraciones de CD (9,6/0-3,2 mg/h x 24 h) Media de dos sesiones



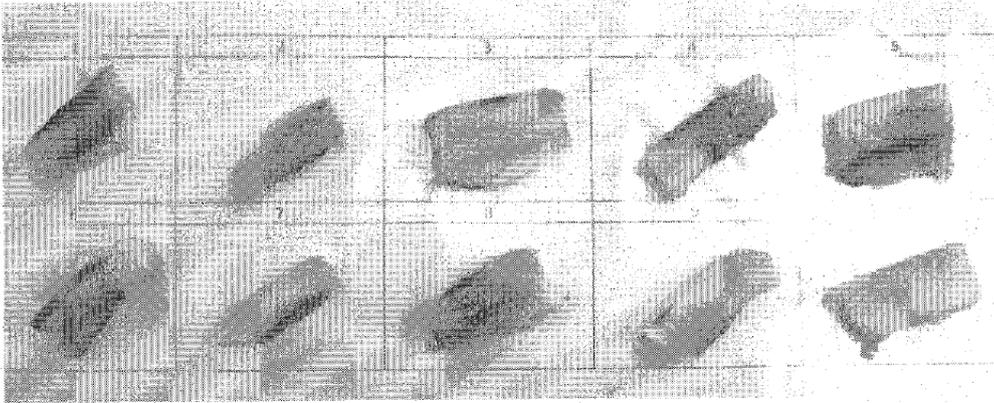
**Fig. 3B**



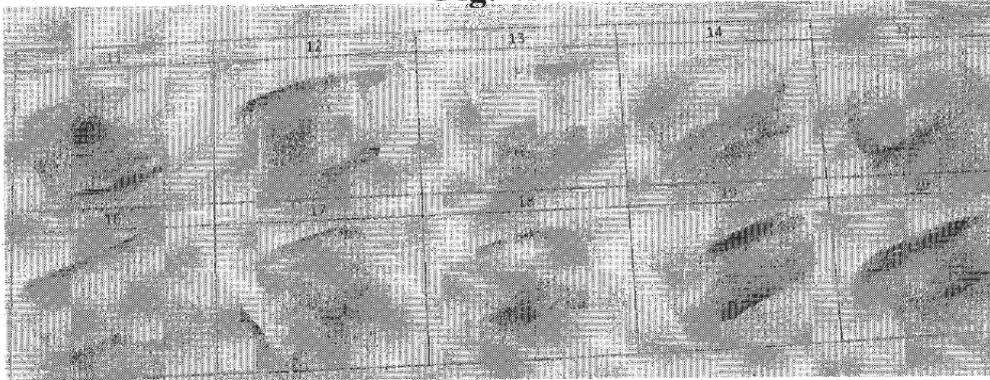
**Fig. 3C**



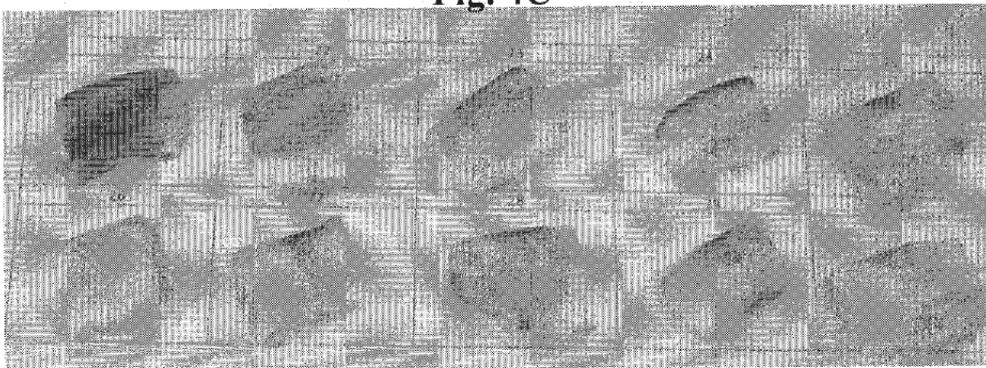
**Fig. 4A**



**Fig. 4B**



**Fig. 4C**



**Fig. 4D**

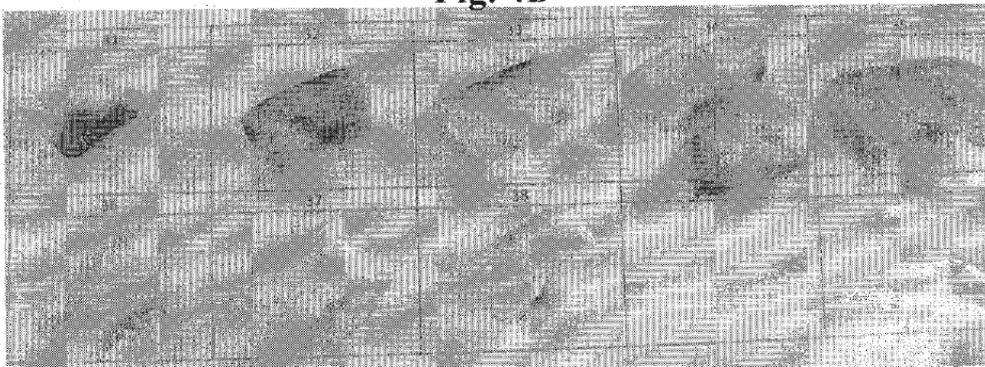


Fig. 5A

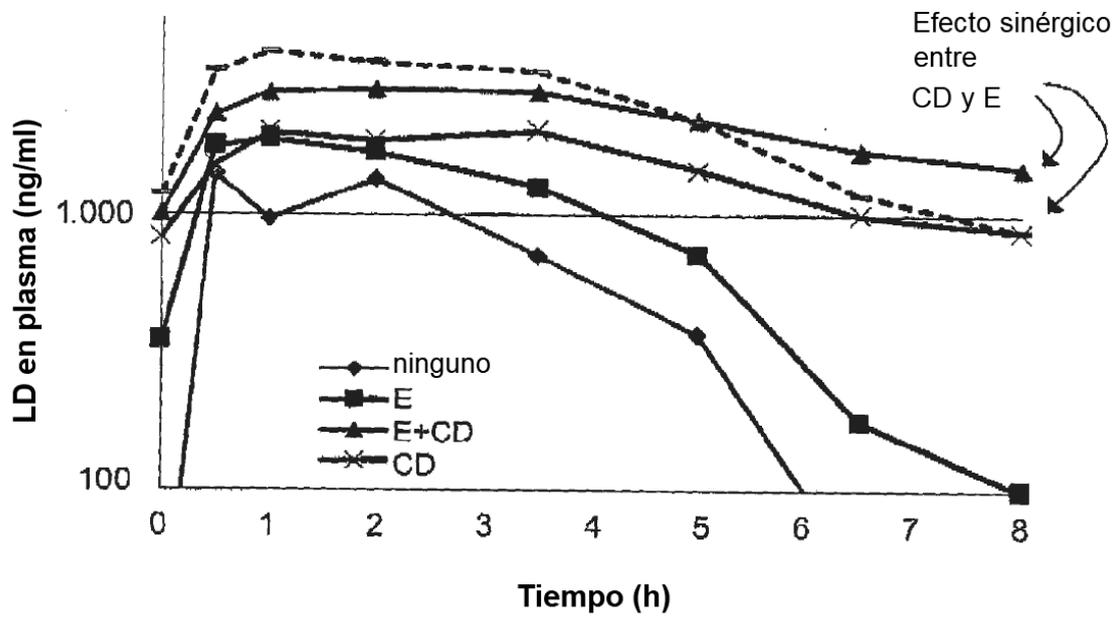
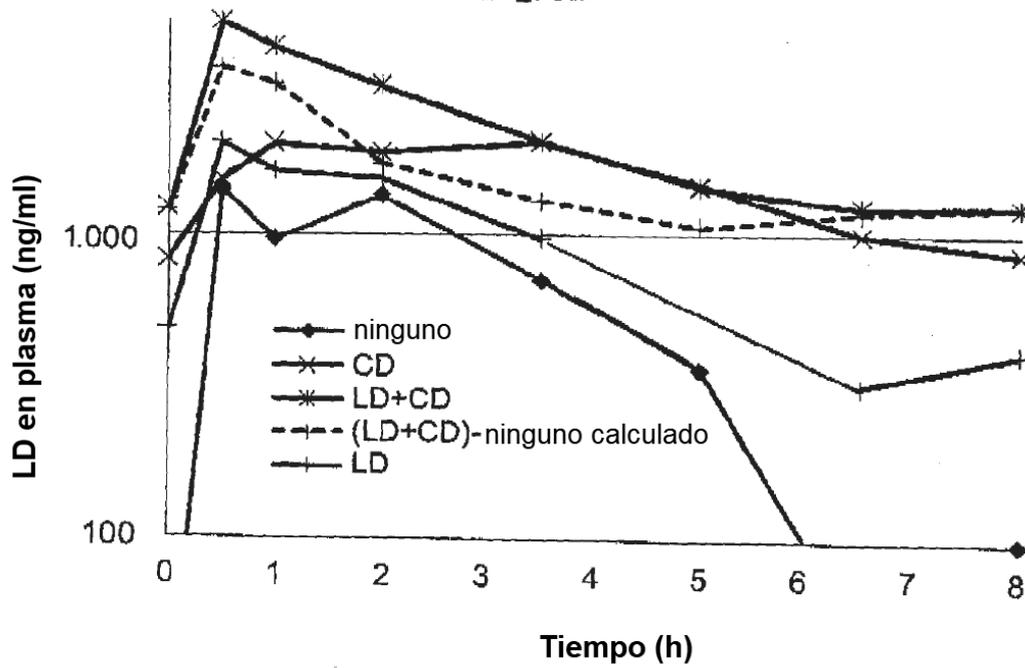
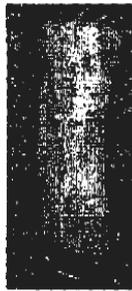


Fig. 5B



**Fig. 6**

Biopsias cutáneas tras administración subcutánea continua durante 24 horas de soluciones con 7% de LD, 2% de CD o 7% de LD/2% de CD a cerdos

| Tratamiento     | 7% de LD   |  | 2% de CD   |   | 7% de LD/2% de CD  |  |
|-----------------|--|--|--|---|--|--|
| Animal n.º      | 1  | 2  | 1  | 2   | 3  | 4  |
| Biopsia cutánea |  |  |  |  |  |  |