

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 734**

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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 17207731 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3326615**

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:

31.07.2020

73 Titular/es:

NEURODERM LTD (100.0%)

3 Pekeris Street, Rabin Science Park

7670212 Rehovot, IL

72 Inventor/es:

YACOBY-ZEEVI, ORON y

NEMAS, MARA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 776 734 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

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

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.

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 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 estándar. 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 inconvenientes.

La transformación metabólica de la levodopa en dopamina está cataizada por la enzima L-aminoácido aromático 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. 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® y SINEMET®CR que incluyen carbidopa o levodopa; comprimidos STALEVO® que contienen carbidopa, entacapona y levodopa; y comprimidos MADOPAR® 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 uso en la administración subcutánea o transdérmica.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende carbidopa; de 4% a 12% en peso de levodopa; y de 9% a 30% en peso de arginina, en donde dicha composición tiene un pH de 9,2 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.

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

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

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

comprende 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 dada a conocer 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 a modo de ejemplo, una composición dada a conocer incluye de aproximadamente 4% a aproximadamente 12% en peso de levodopa y puede incluir de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% en peso de carbidopa, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de carbidopa. Una composición dada a conocer 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.

15 Cuando meglumina está presente en una composición dada a conocer, 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 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.

25 Las composiciones dadas a conocer 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, Na-ascorbato, L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na₂-EDTA, Na₂-EDTA-Ca y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la composición farmacéuticamente aceptable dada a conocer en el presente documento puede incluir, además, en una realización a modo de ejemplo, ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización o en una realización adicional, las composiciones dadas a conocer pueden incluir bisulfito de sodio.

30 En el presente documento 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. Por ejemplo, una composición farmacéuticamente aceptable dada a conocer 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 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.

45 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 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.

50 Las composiciones y formulaciones contempladas dadas a conocer en el presente documento pueden ser, por ejemplo, líquidas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, una composición farmacéuticamente aceptable dada a conocer puede comprender además entacaona o tolcaona.

55 Las formulaciones farmacéuticamente aceptables dadas a conocer 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 el presente documento se contempla un parche transdérmico adecuado para administrar una composición farmacéuticamente aceptable dada a conocer.

60 También se proporciona en el presente documento una composición de la invención para su 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 dada a conocer en el presente documento, por ejemplo una composición líquida de levodopa y/o carbidopa. También se proporciona en el presente documento, en una realización, una composición de la invención para su 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, y/o por ejemplo un trastorno tal como la enfermedad de Parkinson, en donde el método

5 incluye la administración (por ejemplo, la administración sustancialmente continua) de una composición dada a conocer. 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.

10 Las composiciones dadas a conocer 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 dado a conocer puede incluir un ritmo de administración de una composición dada a conocer 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 dada a conocer por vía intraduodenal o intravenosa.

15 En algunas realizaciones, un método que incluye la administración por vía subcutánea comprende el uso de una o más 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 ±0,5 ml/hora, o aproximadamente 1,25 ±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.

20 También se da a conocer en el presente documento 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 su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o del movimiento. En una divulgación, el trastorno neurológico o del movimiento es la enfermedad de Parkinson.

25 En el presente documento se da a conocer 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.

30 En una divulgación 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 realización se proporciona 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.

35 También se da a conocer en el presente documento 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 dada a conocer puede tener 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.

40 Se contempla en el presente documento un proceso para preparar una solución líquida estable que comprende levodopa y/o carbidopa, y arginina, que comprende:

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

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

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

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

65 Esta divulgación 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 usar para formar una formulación líquida estable que sea adecuada para, por ejemplo, la administración continua subcutánea, transdérmica, intradérmica,

intravenosa y/o intraduodenal. Tales composiciones dadas a conocer son capaces de suministrar de manera sustancialmente continua carbidopa, entacapona, tolcapona y/o levodopa a un paciente que lo necesite. Por ejemplo, se dan a conocer en el presente documento composiciones relacionadas con el descubrimiento dado a conocer 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 por ejemplo, prolongar la eficacia de un régimen de dosificación de levodopa por vía oral y/o reducir la dosis diaria de levodopa o 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 N₂ 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 una 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 grosor 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 el presente documento se da a conocer, 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 dadas a conocer 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 dadas a conocer tienen un pH que es adecuado para, por ejemplo, la administración transdérmica, subcutánea, intravenosa, intratecal, epidural, intracraneal o intraduodenal.

Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan formulaciones y métodos capaces de obtener 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 mínimos de levodopa en plasma.

Además, en el presente documento 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

obtener concentraciones de levodopa en plasma sustancialmente constantes y de reducir sustancialmente la pulsatilidad de los niveles plasmáticos de levodopa, con el fin de evitar bajos niveles mínimos de levodopa en plasma.

5 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 dosificación 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 dosificación por vía oral de levodopa y carbidopa.

10

Composiciones

15 En el presente documento 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 divulgación, se da a conocer en el presente documento 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.

20 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 9,2 a aproximadamente 9,8, por ejemplo de 9,2 a 9,6 o, en una divulgación, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10, por ejemplo, aproximadamente 9,1 a aproximadamente 9,8, a 25°C. Una formulación dada a conocer 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 dada a conocer 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.).

35 Por ejemplo, en el presente documento se da a conocer 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 tienen 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 el presente documento se da a conocer 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 tienen 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 tenga levodopa y arginina solas).

60 En otra realización, las formulaciones dadas a conocer 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 da a conocer una formulación que comprende levodopa y/o carbidopa y meglumina. También se contempla en el presente documento 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 a modo de ejemplo 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 el presente documento se da a conocer una

65

- composición que tiene levodopa o carbidopa (o una combinación) como 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).
- 5 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.
- 10 En el presente documento 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 9,2 a 9,8. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona una composición que incluye ácido ascórbico o sal del mismo.
- 15 En una realización, una composición dada a conocer 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 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,
- 20 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 α -tocoferilo, MAP (fosfato de ascorbilo de Mg), análogos de sustrato (por ejemplo, benzoato de sodio, L-fenilalanina), quelantes de Cu^{++} , por ejemplo Na_2 -EDTA, Na_2 -EDTA-Ca, DMSA (succímero), DPA (D-penicilamina), trientina-HCl, dimercaprol, clioquinol, tiosulfato de sodio, TETA, TEPA,
- 25 curcumina, neocuproína, tanino y/o cuprizona. Otros antioxidantes contemplados que pueden formar parte de una formulación dada a conocer incluyen sales de sulfito (por ejemplo, hidrogenosulfito de sodio o metabisulfito de sodio), di-terc-butilmetilfenoles, terc-butil-metoxifenoles, polifenoles, tocoferoles y/o ubiquinonas, incluyendo, pero sin limitación, ácido cafeico.
- 30 En una realización particular, en el presente documento 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
- 35 por ciento en peso o 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.
- 40 En el presente documento 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 el presente documento 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
- 45 aproximadamente 7 a aproximadamente 8.
- Por ejemplo, se puede 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
- 50 (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 dada a conocer. Las formulaciones líquidas dadas a conocer 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%
- 55 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
- 60 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
- 65 a modo de ejemplo, una composición que incluye tolcapona o entacapona puede incluir adicionalmente un excipiente tal como una ciclodextrina α , β o γ , o derivado.

Las formulaciones líquidas dadas a conocer (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 dada a conocer que comprende levodopa y arginina, puede ser estable durante 24 horas, durante 48 horas, durante 7 días, o más, a 25°C. Por ejemplo, una formulación líquida a modo de ejemplo puede incluir una relación molar de 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 dada a conocer 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 dada a conocer 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 -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 una cantidad sustancial de tiempo.

En algunas realizaciones, las formulaciones o composiciones líquidas dadas a conocer 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 dadas a conocer pueden ser sustancialmente no acuosas.

En algunas realizaciones, una formulación líquida dada a conocer 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 dada a conocer 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.

Por ejemplo, en el presente documento se da a conocer 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.

La divulgación 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 más 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.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona 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/u opcionalmente, aproximadamente 0,2% en peso de Na₂EDTA-Ca.

En otra realización, 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 Na₂EDTA-Ca. También se proporciona en el presente documento 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, opcionalmente, aproximadamente 1% en peso de ácido ascórbico (o sal del mismo) y/u, opcionalmente, aproximadamente 0,2% de Na₂EDTA-Ca para administración intraduodenal o intravenosa continua. Tales formulaciones pueden incluir agua.

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 dada a conocer 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.

Tal como se usa en el presente documento en la 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 de dosis que comprende levodopa (o una sal de la misma) y opcionalmente otro fármaco, donde la formulación de dosis puede ser una formulación de liberación inmediata, liberación controlada, liberación dual o liberación múltiple adecuada para la administración por vía oral.

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 involuntarios o voluntarios anormales, o movimientos lentos y reducidos.

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

Tal como se usa en el presente documento, 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 muy conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

“Farmacéutica o farmacológicamente aceptable” incluye entidades moleculares y composiciones que no producen ninguna reacción adversa, alérgica u 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 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.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “composición farmacéutica” se refiere a una composición que comprende al menos un agente activo tal como se da a conocer en el presente documento formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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-metil dopa por la catecol O-metiltransferasa y prolongan la acción de la levodopa, tales como entacapona o tolcapona. Por ejemplo, las composiciones que comprenden levodopa contempladas en el presente documento también pueden incluir un inhibidor de descarboxilasa (carbidopa o benserazida) y entacapona, por ejemplo la “terapia triple”.

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

Kits y dispositivos

En el presente documento se contempla, en parte, un parche transdérmico adecuado para la administración transdérmica o subcutánea de un agente activo que comprende una composición tal como se da a conocer en el presente documento, por ejemplo puede incluir una composición que incluye levodopa y carbidopa, y arginina, tal como se da a conocer en el presente documento 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 dada a conocer y otro una formulación dada a conocer diferente, o una formulación activa diferente. Un parche transdérmico se refiere a cualquier

dispositivo que es capaz de administrar uno o más de los agentes activos que forman una composición dada a conocer, a través de la piel o una membrana mucosa, al torrente sanguíneo de un paciente.

También se contempla en el presente documento un kit que comprende: a) una primera formulación que comprende una composición dada a conocer 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, 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.

En una divulgación, la primera formulación comprende una sal de carbidopa dada a conocer, 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 de dosis oral adecuada tal como, pero sin limitación, píldoras, comprimidos, comprimidos dispersables, cápsulas, líquido y similares. En una divulgación, 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 tenga 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, 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 divulgación, 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 dadas a conocer (que comprenden levodopa, arginina y carbidopa), por ejemplo en un cartucho precargado adecuado para su uso por un paciente o médico. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un kit que comprende un cartucho precargado en donde se dispone dentro del cartucho una formulación líquida dada a conocer (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 dadas a conocer mezclando arginina y/o meglumina en cantidades como se ha dado a conocer más arriba con levodopa y/o carbidopa, y opcionalmente antioxidante(s), 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 aproximadamente, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C, o de 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 N₂ 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, un(os) antioxidante(s) opcional(es) bajo atmósfera de N₂ 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 dadas a conocer, por ejemplo utilizando filtros de 0,2 µm tales como filtros con membranas de nilón o de PVDF. En algunas realizaciones, la preparación de formulaciones dadas a conocer 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 determinados antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o sales del mismo) en lugar de otros (por ejemplo, bisulfito de sodio). En otra realización, la preparación de formulaciones dadas a conocer tiene menos subproductos indeseables cuando se añade agua precalentada como se ha dado a conocer más arriba, en comparación con una formulación preparada sin la adición de agua precalentada. En otra realización, la levodopa y/o carbidopa pueden no disolverse a menos que se use el procedimiento de preparación dado a conocer. Tales preparaciones dadas a conocer 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 su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno, tal como un trastorno neurológico o del movimiento, que comprende administrar de manera sustancialmente continua una composición dada a conocer, 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 dada a conocer), y opcionalmente coadministrar de manera sustancialmente continua a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un 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 da a conocer en el presente documento, 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 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 dadas a conocer en el presente documento. 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.

Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento composiciones según la invención para su 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 da a conocer en el presente documento, o una composición que incluye a la vez levodopa y/o carbidopa, tal como se da a conocer en el presente documento (y donde la administración por vía subcutánea de levodopa y carbidopa puede ser como 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 inhibidor de COMT, que pueden estar en diferentes formulaciones o bien en la formulación.

También se proporcionan en el presente documento composiciones según la invención para su 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, opcionalmente, 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 relaciones en peso de levodopa:carbidopa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1. En una realización, los métodos contemplados pueden incluir administrar de manera sustancialmente continua levodopa con o sin carbidopa y/o inhibidores de COMT orales.

En algunas realizaciones, se pueden administrar composiciones que comprenden levodopa (por ejemplo, una composición líquida dada a conocer) 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 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 dadas a conocer en el presente documento (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.

En otra realización, se puede administrar una composición líquida tal como las dadas a conocer en el presente documento (por ejemplo, las composiciones dadas a conocer 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 composiciones líquidas tales como las dadas a conocer en el presente documento (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.

La administración contemplada de, por ejemplo, carbidopa, entacapona, tolcapona y/o levodopa, siguiendo los métodos dados a conocer, 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, y opcionalmente entacapona o tolcapona, o levodopa y entacapona o tolcapona) de manera sustancialmente simultánea, que se pueden administrar en la misma composición o, 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.

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 dada a conocer (por ejemplo, que contiene carbidopa y arginina) y una composición líquida de entacapona (por ejemplo, que tiene 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 dadas a conocer se pueden administrar sustancialmente de manera continua durante 12 horas, 1 día, 1 semana o más.

Las enfermedades o trastornos caracterizados por niveles reducidos de dopamina en el cerebro, contemplados en el presente documento, 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. Las composiciones según la 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 dada a conocer. 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 μ l/hora, o aproximadamente 160±40 μ l/hora de manera continua durante 24 horas; aproximadamente 200±50 μ l/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 μ l/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 1±0,5 ml/hora de manera continua durante 24 horas; aproximadamente 1,0±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.

60 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 obtener una relación molar final de 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 µm.

5 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 H₂O a tolcapona [Synfine Research], añadiendo lentamente arginina mientras se agitaba, para obtener 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.

10 C. Se preparó una solución que contenía 10% de entacapona añadiendo la cantidad respectiva de H₂O a entacapona [Suven Life Sciences], agitando a 30-35°C y añadiendo lentamente arginina para obtener 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.

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

20 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 de 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 obtener una relación molar final de 1:1,2 de CD (carbidopa):arg (arginina). Se agitó la mezcla a 60°C hasta que se 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.

25 E. Se preparó una solución de levodopa al 7% en peso añadiendo solución precalentada de Na-bisulfito al 0,1% a arginina. Se añadió levodopa para obtener una relación molar final de 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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 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.

55 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 añadió 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:

60

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.

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 ^(a)	99,1
	Solución de Na-Bis valorada con L-Arg	99,5	98,1	94,9 ^(a)	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	97,4	96,7	98,3	100,6

	valorada con L-Arg				
--	--------------------	--	--	--	--

[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.

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.

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 usando el procedimiento resumido en el ejemplo 2, y se prepararon 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 use meglumina u otro contraión, y se puede usar meglumina para reducir la relación molar de arginina a LD/CD.

Tabla B

Conc.LD/CD (%)	Aminoácido (AA)			Otro			Disolución	Estabilidad física a t. a.
	Nombre	Conc.(%)	Relación molar (API:Arg)	Nombre	Conc.(%)	Relación molar (API: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

ES 2 776 734 T3

								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

- Lys - Lisina; His - Histidina; Arg - Arginina; Dex - Dextrosa; Meg - Meglumina

5 Se prepararon formulaciones líquidas pesando todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y añadiendo agua precalentada a 73±3°C. Se dispuso la suspensión en un baño de agua a 73±3°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°C y a -20°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.

10 Las tablas C indican el efecto de la L-arginina sobre la estabilidad física y química a largo plazo a +25°C y a -20°C.

15 Se prepararon formulaciones líquidas pesando todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y añadiendo agua precalentada a 73±3°C. Se dispuso la suspensión en un baño de agua a 73±3°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°C y a -20°C durante el período de tiempo indicado. Antes de analizar, 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% (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% (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

Tabla C2

Formulación	Conc. de L-Arg (%)	Estabilidad física	Estabilidad (% respecto a T=0) 2 semanas a -20±5°C			
			Inmediatamente después de descongelar		24 horas a t. a.	
			LD	CD	LD	CD
LD/CD 6/1,5% (1% de Na-Asc) a -20°C	13,5	al menos 24 horas 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

5

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
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

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 7

10 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%).

15 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.

Tabla D

20

	L-Arginina (%)	Asc/ Na-Asc	pH antes	Láctico (%)	pH tras láctico	Descenso de pH	4 horas	24 horas
	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	+

LD/CD 6/1,5%	15,8	Na-Asc	9,42	1,3	9,14	-0,28	+	+
			9,41	1,7	9,06	-0,35	+	+
			9,52	1,1	9,33	-0,19	OK	OK
	15,8	Asc	9,50	1,7	9,21	-0,32	OK	+
			9,53	2,3	9,08	-0,45	+	+
			9,44	0,85	9,27	-0,17	OK	OK
	16,8	Na-Asc	9,45	1,3	9,19	-0,26	OK	+
			9,45	1,7	9,11	-0,34	+	+
			9,56	1,1	9,36	-0,20	OK	OK
	16,8	Asc	9,56	1,7	9,23	-0,33	OK	OK
			9,56	2,3	9,09	-0,47	OK	+
			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	+

	LArginina (%)	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

- 5 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%, 14,8% de L-Arg	Asc	≥ 3 semanas	103,1	98,9
	Na-Asc		101,1	97,4

- 10 La tabla D indica 5 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 $pH < 9,15 \pm 0,5$. 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.
- 15

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

- 20 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:

Tabla F

Formulación		N2 +/-	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 N₂ 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.

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 grosor 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.

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	CD		LD	CD (mg/g)	Recuperación

	(mg/g)	(mg/g)		(mg/g)		de CD (% de t0)
6% de LD/2% de CD	60,3	19,4	Aire	63,2	18,9	97,4
			N2	62,9	19,0	97,9
2% de CD	N/A	19,5	Aire	N/A	15,9	81,5
			N2	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
	N2	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
	N2	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
	N2		2,0		1,8	0,7	0,5			0,9	3,4	2,2

5 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.

10 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.

20 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.

25 Ejemplo 7: Efecto de inhibidores de tirosinasa

Se estudió ex vivo el efecto de inhibidores de tirosinasa, análogos de sustrato, quelantes de Cu⁺⁺ 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.

30 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.

35 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.

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

Tabla I

Quelantes de Cu⁺⁺

Nombre químico	P. mol.	Solubilidad	Uso clínico		Compatibilidad de pH
			Dosis mín.	Dosis máx.	
EDTA de calcio y disodio	374	Soluble	500 mg/m ²	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 α-tocoferilo			
MAP (fosfato de ascorbilo y Mg)			

NI - no indicado; NA - no aplicable

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
Glutatión (GSH)			0,5%	pKa 8, 10

Tabla J

n.º	Composición	n.º	Composición
1	7% de LD, 0,02% de	6	7% de LD, 0,2% de

	Na-bisulfito		EDTA-Ca-Na2
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 Na2-EDTA	10	7% de LD, 0,2% de EDTA-Ca-Na2, 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-Na2
14	5,4% de LD, 1,5% de CD, 1% de Na-ascorbato, 0,2% de EDTA-Ca-Na2	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-Na2

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 Na2-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 Na2EDTA
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-Na2EDTA

- 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

- 10 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:

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 ₂ -EDTA	2,6	2,5
LD/CD (5,4/1,5%) + 1% de ascorbato, 0,2% de Ca-Na ₂ -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

- 5 En las condiciones experimentales empleadas, el captopril y/o Ca-Na₂EDTA no tuvieron un efecto suplementario, 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

- 10 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.

- 15 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 describió 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.

- 20 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
n	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					

- 25 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.

- 30 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).

- 35 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 coadministran 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). 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 coadministra de manera continua por vía subcutánea, en comparación con la PK plasmática de LD calculada, obtenida sumando las concentraciones plasmáticas de LD
- 40

después de la administración SC continua de CD y LD cada una por separado (figura 1B y tabla 2, E frente a D+F). 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 mínimas 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

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 la oxidación de la levodopa para dar productos irritantes, y que la carbidopa es un potente antioxidante.

Salvo que se indique lo contrario, todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etcétera, utilizadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, deben entenderse como modificadas en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, salvo que se indique lo contrario, 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.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende carbidopa, de 4% a 12% en peso de levodopa; y de 9% a 30% en peso de arginina, en donde dicha composición tiene un pH de 9,2 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. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que comprende de 4% a 7% en peso de levodopa.
- 10 3. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, que comprende de 10% a 20% en peso de arginina.
- 15 4. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación molar de levodopa más carbidopa con respecto a la arginina es de 1:2 a 1:3,5.
5. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además meglumina, y/o ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 6. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 5, 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.
- 25 7. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un agente que inhibe la formación de productos de oxidación.
8. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 7, en donde el agente es L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na₂-EDTA, Na₂-ETDA-Ca, bisulfito de sodio, o una combinación de los mismos.
- 30 9. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, formulada para administración subcutánea, transdérmica, intraduodenal o intravenosa continua.
- 35 10. Composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o del movimiento tal como la enfermedad de Parkinson.
11. Parche transdérmico que comprende una composición líquida farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Fig. 1A

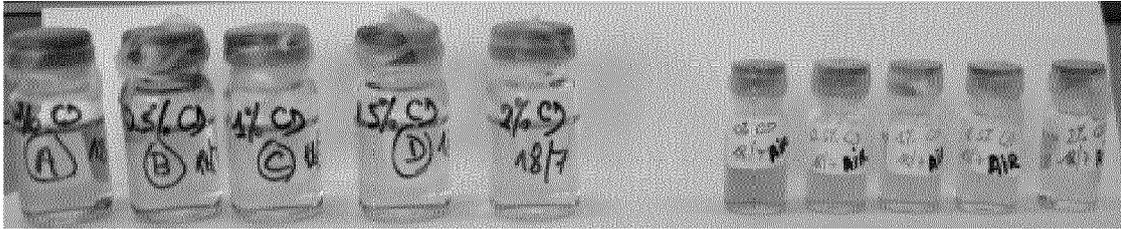


Fig. 1B

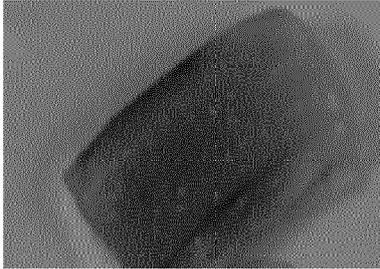
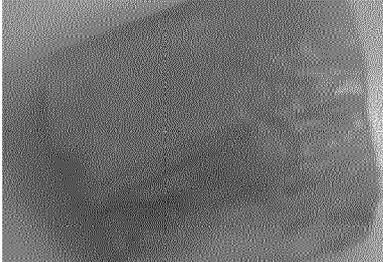
sin CD	con 2% de CD
	

Fig. 2

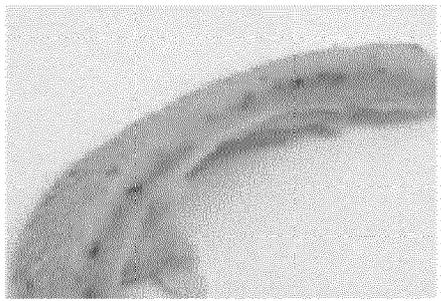
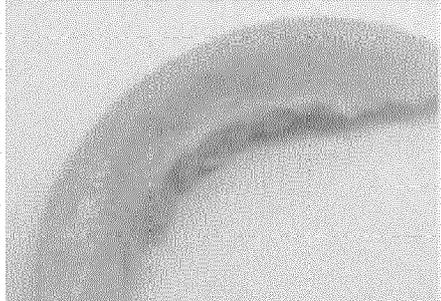
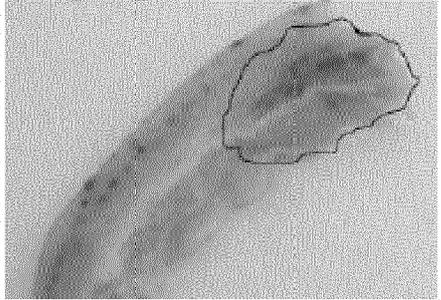
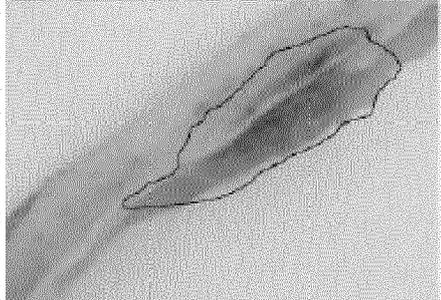
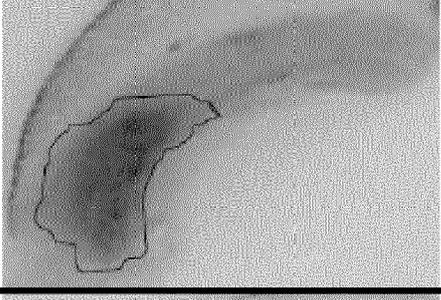
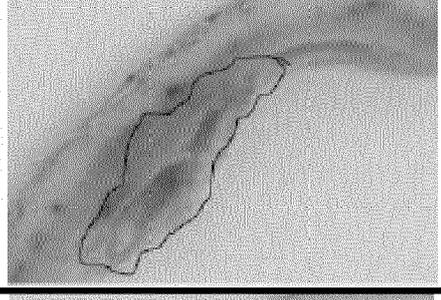
LD/CD (%)	1	2
0 (Blanco)		
6/0		
6/0,5		
6/1		

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

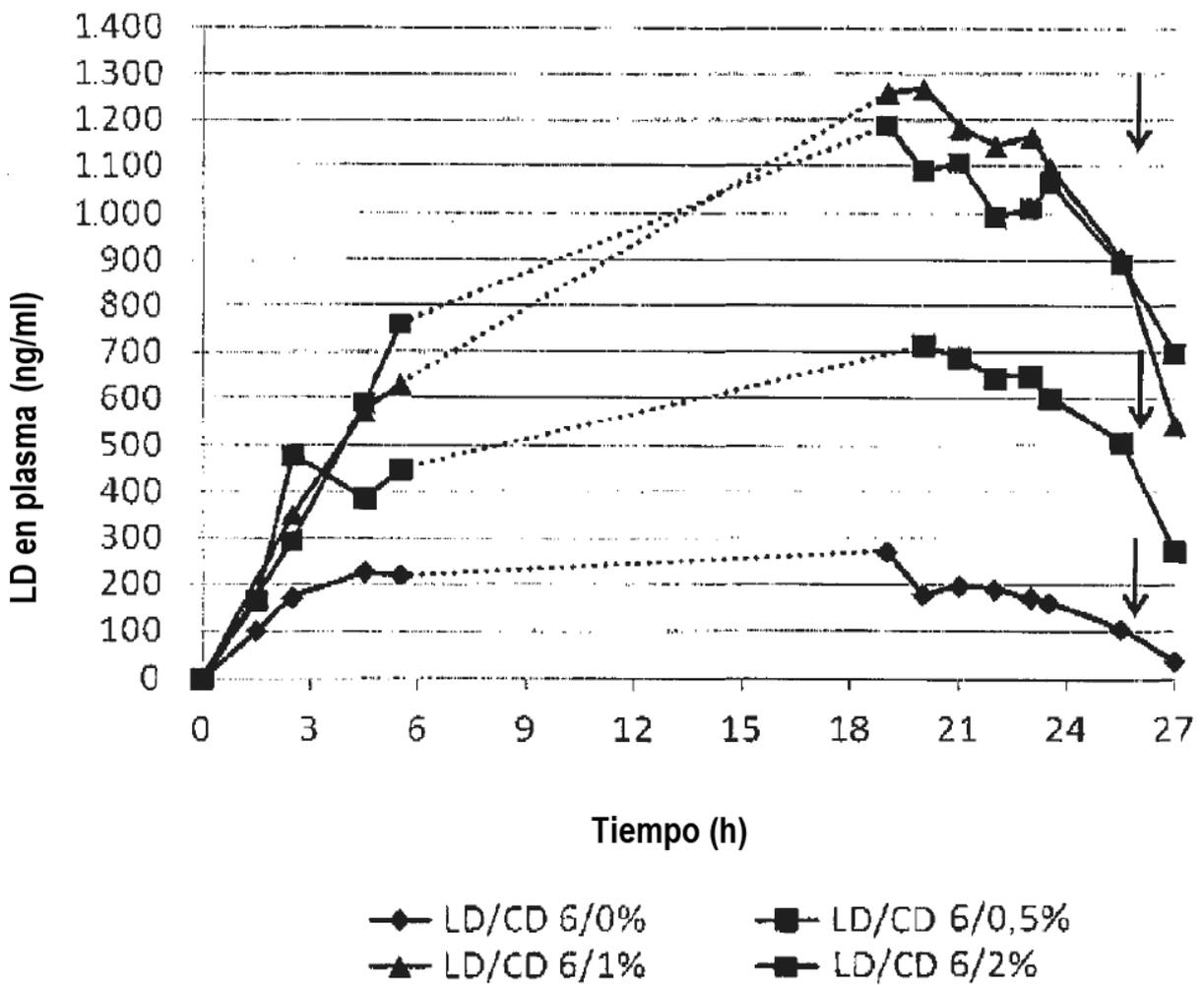


Fig. 3B

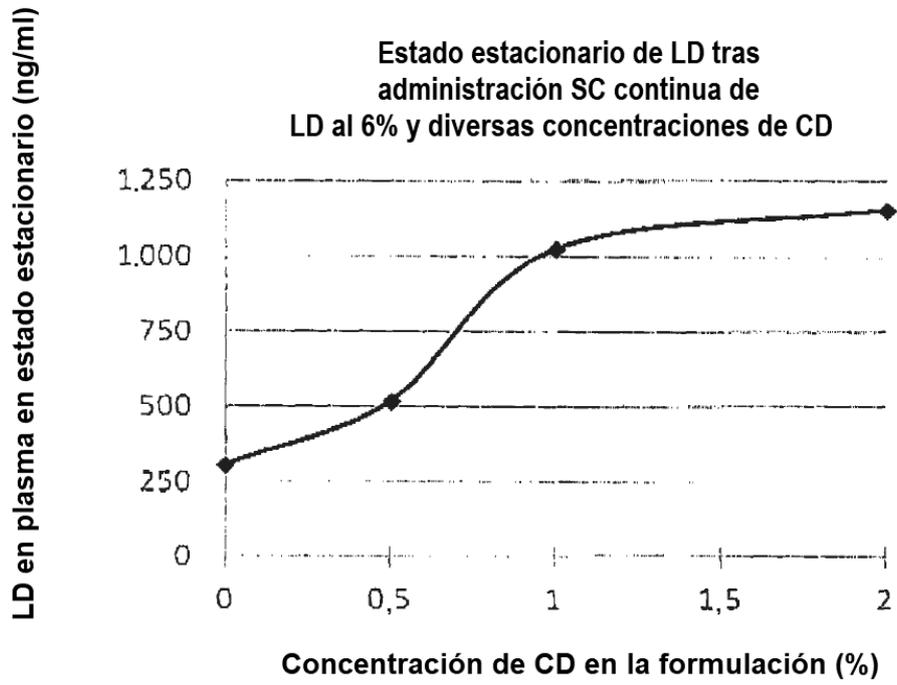


Fig. 3C

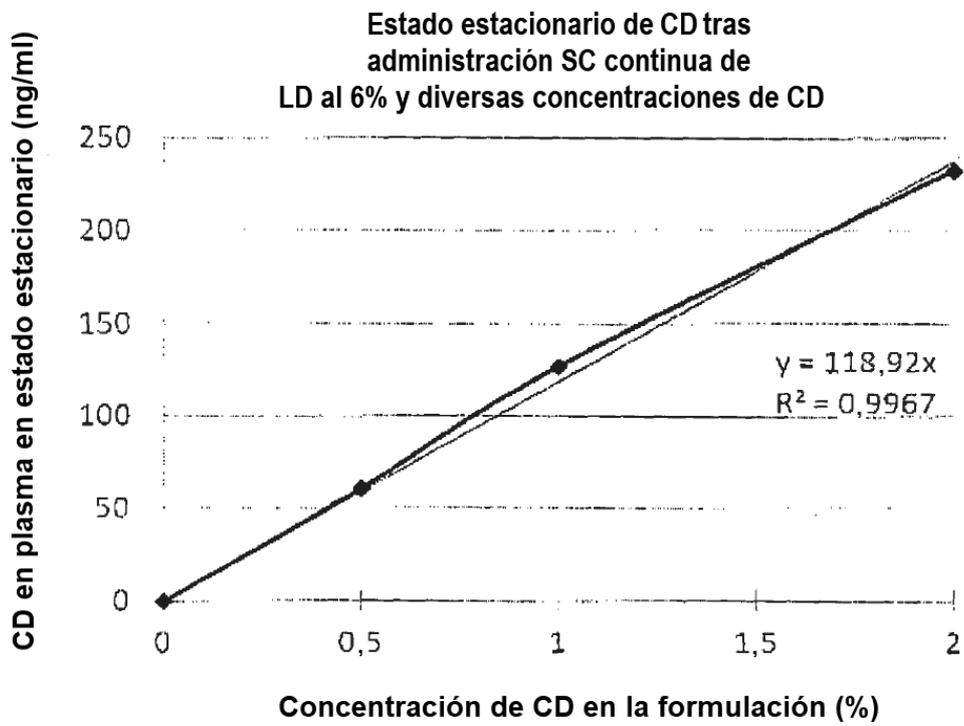


Fig. 4A

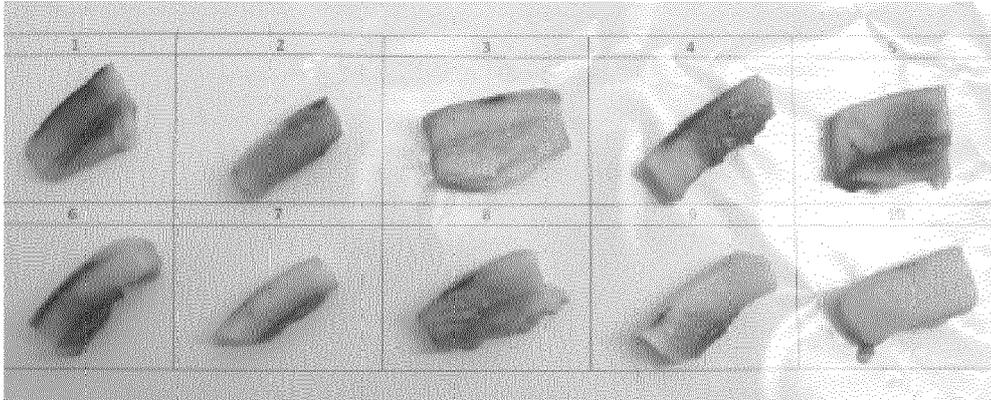


Fig. 4B

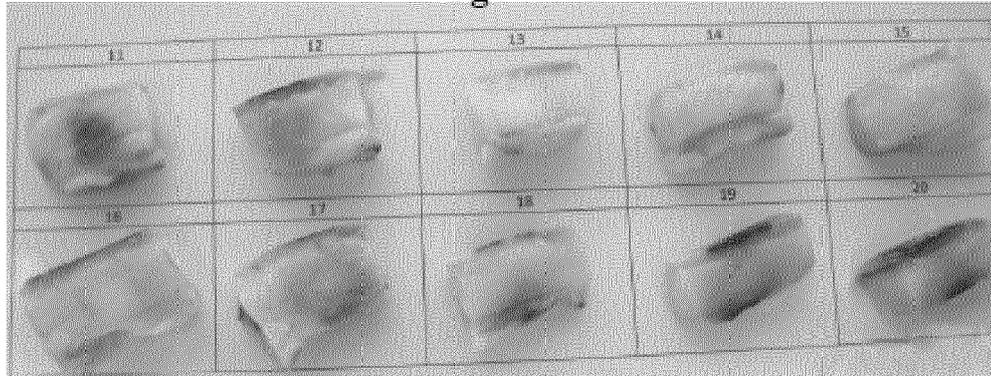


Fig. 4C

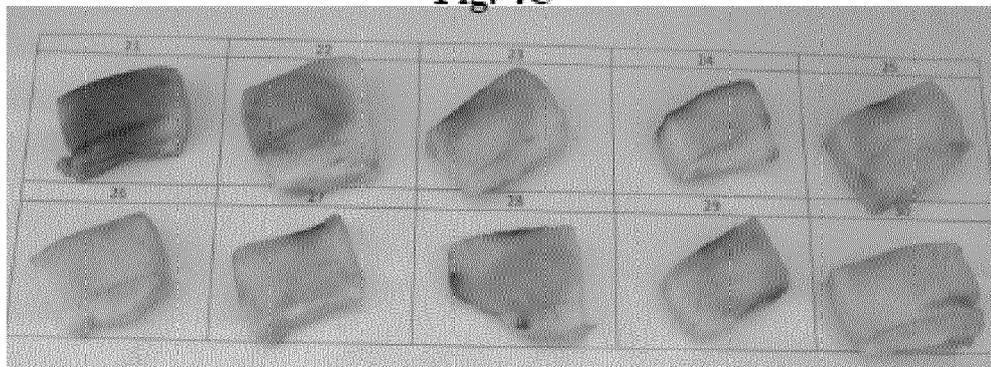


Fig. 4D

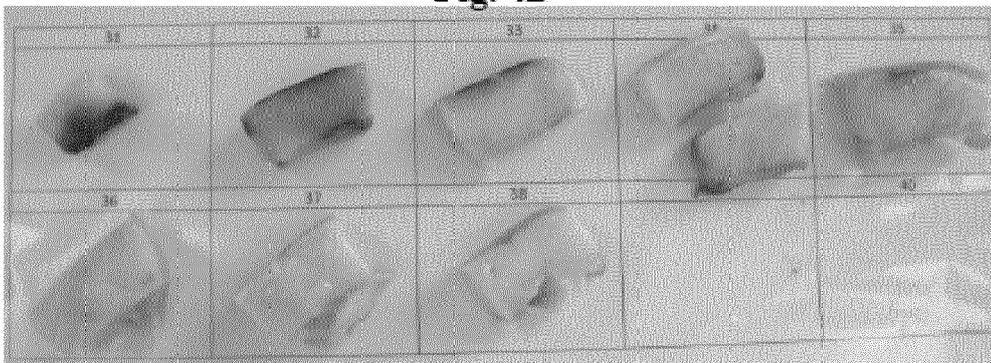


Fig. 5A

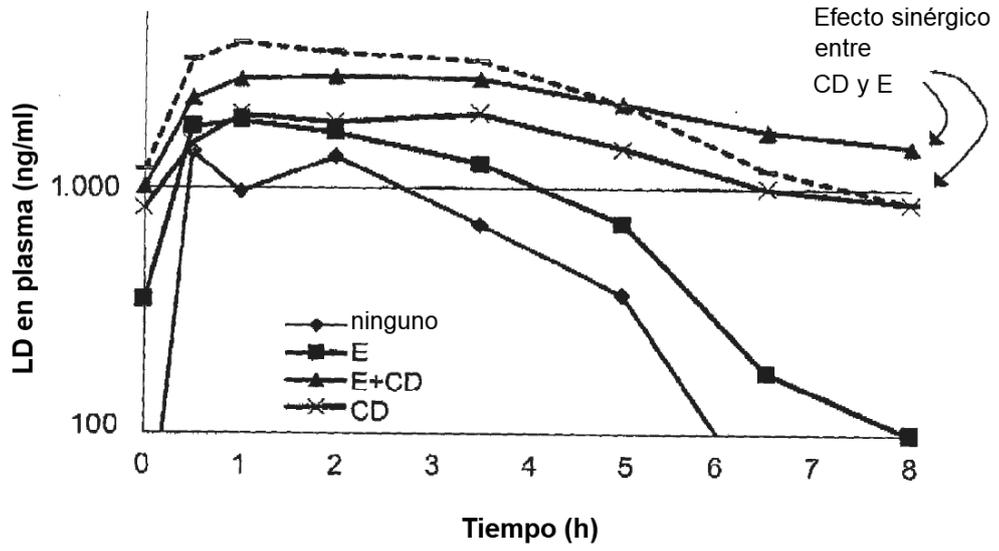


Fig. 5B

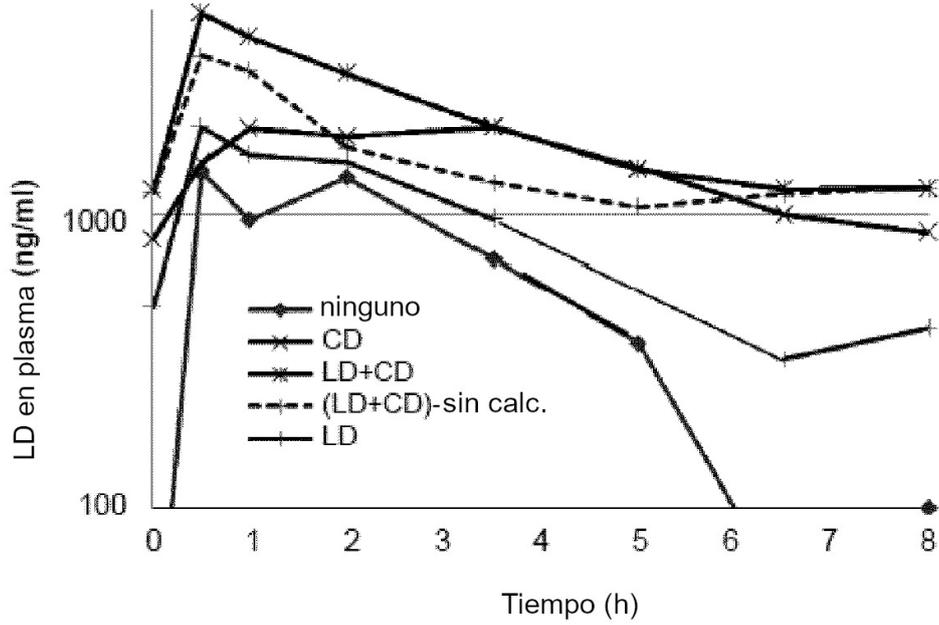


Fig. 6

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 nº.	1	2	1	2	3	4
Biopsia cutánea			