República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1011031-3 B1

(22) Data do Depósito: 17/05/2010

(45) Data de Concessão: 23/06/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO LÍQUIDA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E KIT

(51) Int.Cl.: A61K 9/08; A61K 9/10; A61K 31/198; A61P 25/16.

(30) Prioridade Unionista: 19/05/2009 US 61/179,511.

(73) Titular(es): NEURODERM LTD.

(72) Inventor(es): ORON YACOBY-ZEEVI; MARA NEMAS.

(86) Pedido PCT: PCT IL2010000400 de 17/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/134074 de 25/11/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/11/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO LÍQUIDA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E KIT Divulgados neste documento estão sais de arginina de carbidopa e levodopa e composições que incluem, por exemplo, o sal de arginina de carbidopa adequado para administração contínua para o tratamento de doenças neurológicas ou motoras ou doenças como a síndrome das pernas inquietas, Doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, doença de Huntington, síndrome semelhante à doença de Parkinson, PSP, MSA, ALS, síndrome Shy-Drager e condições resultantes de lesão cerebral, incluindo monóxido de carbono ou intoxicação por manganês, juntamente com a administração de levodopa.

COMPOSIÇÃO LÍQUIDA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E KIT

PEDIDO RELACIONADO

Este pedido reivindica prioridade para U.S.S.N. 61/179.511, depositado em 19 de maio de 2009, o qual está incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos e formulações úteis em métodos para tratar doenças e distúrbios nos quais o nível de dopamina no cérebro é reduzido, por exemplo, Doença de Parkinson. Em particular, a invenção se refere a sais de arginina de carbidopa e levodopa e composições compreendendo os mesmos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A Doença de Parkinson é uma doença degenerativa **caracterizada** pela diminuição da concentração do neurotransmissor de dopamina no cérebro. A levodopa (L-dopa ou L-3,4-dihidróxifenilalanina) é um precursor metabólico imediato da dopamina que, ao contrário da dopamina, é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, e é mais comumente usado para restaurar a concentração de dopamina no cérebro. Durante os últimos 40 anos, a levodopa se manteve a terapia mais eficaz para o tratamento de Doença de Parkinson.

Entretanto, a levodopa tem uma meia vida curta no plasma que, mesmo sob os melhores padrões comuns atuais de tratamento, resulta em estimulação dopaminérgica pulsátil. Terapia a longo prazo é, portanto, complicada por flutuações motoras e discinesias que podem representar uma fonte de incapacidade significativa para alguns pacientes. Uma estratégia terapêutica que possa finalmente oferecer levodopa/dopamina para o cérebro de uma forma mais contínua e fisiológica proporcionaria os benefícios da levodopa padrão com complicações motoras reduzidas e é muito necessário para pacientes que sofrem de Doença de Parkinson e outros distúrbios neurológicos ou do movimento (Olanow CW; Mov. Dis. 2008, 23(Suppl. 3):S613-S622). Formulações orais de levodopa de liberação sustentada foram desenvolvidas, mas, na melhor das hipóteses, tais preparações foram consideradas como não sendo mais eficaz do

que comprimidos padrão. A administração contínua do levodopa pela administração intraduodenal ou infusão também tem sido tentada por meio de bombas ambulatoriais ou adesivos. Esses tratamentos, especialmente intraduodenais, são extremamente invasivos e inconvenientes. Além disso, esses tratamentos podem ser associados com eventos adversos dopaminérgicos; administrações contínuas de levodopa ou agonista dopaminérgico ainda estão associadas com períodos de pausa que são auto-limitantes, apesar do fornecimento contínuo da droga. Nutt JG; Mov. Dis. 2008, 23(Suppl. 3):S580-4.

A transformação metabólica de levodopa em dopamina é catalisada pela enzima aromática decarboxilase L-aminoácido, A transformação metabólica de levodopa em dopamina é catalisada pela enzima aromática decarboxilase L-aminoácido, uma enzima ubíqua com particularmente altas concentrações na mucosa intestinal, fígado, cérebro e vasos capilares do cérebro. Devido à possibilidade do metabolismo extracerebral da levodopa, é necessário administrar grandes doses de levodopa levando a altas concentrações extracerebrais de dopamina, que causa náuseas em alguns pacientes. Portanto, levodopa é geralmente administrada concomitantemente com a administração oral de um inibidor da dopa descarboxilase, como de carbidopa ou benserazida, que reduz em 60-80% a dose de levodopa necessária para uma resposta clínica, e assim previne certos de seus efeitos colaterais inibindo a conversão da levodopa em dopamina fora do cérebro. Exatamente como esta a redução da dose é feito é incerto. Várias formulações compreendendo levodopa isoladamente ou em conjunto com inibidores de enzimas associadas à degradação metabólica de levodopa são bem conhecidas, por exemplo, os inibidores da descarboxilase como carbidopa e benserazida, inibidores de catecol-O-metil-transferase (COMT), tais como entacapona e tolcapone, e inibidores da monoamone oxidase (MAO)-A ou MAO-B como a moclobemida, selegilina ou rasagilina ou safinamide. Drogas orais atualmente disponíveis incluem comprimidos de liberação sustentada, que incluem carbidopa ou levodopa SINEMET® e SINEMET®CR; comprimidos contendo carbidopa, levodopa e entacapona STALEVO®; e comprimidos contendo levodopa e benserazida MADOPAR®. Há uma necessidade contínua e urgente de métodos e composições que possam efetuar a estimulação contínua de L-dopa para tratar perturbações do movimento com mais eficiência, tais como Doença de Parkinson.

Carbidopa [(-)-L-α-hidrazino-α-metil-β-(3,4-dihidróxibenzeno) ácido propanóico monohidratado], um composto branco, cristalino, pouco solúvel em

água, é um inibidor da dopa descarboxilase comumente administrado com levodopa. Apenas 40-70% de uma dose oral de carbidopa é absorvida no homem, macaco e cão. Embora carbidopa tenha sido administrada por via oral com a levodopa há mais de 30 anos, nenhuma formulação líquida estável tendo por exemplo, uma concentração eficaz em um volume adequado para uso por via subcutânea ou transdérmica do fornecimento já foi alcançado. Há uma necessidade urgente, e de longa data de formulações carbidopa tais que podem ser administradas mais facilmente aos pacientes, especialmente em relação aos atuais modos invasivos tais como a administração duodenal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Agora tem sido considerado, em conformidade com a presente invenção que um sal de arginina de carbidopa pode formar uma formulação estável, líquida, adequada para, por exemplo, administração subcutânea, transdérmica, intradérmica, endovenosa e/ou intraduodenais contínua, em um pH fisiologicamente aceitável. Tais composições divulgadas são capazes de administrar substancialmente continuamente carbidopa a um paciente.

Foi considerado ainda que, administrando substancialmente continuamente um inibidor da descarboxilase dopa como carbidopa, juntamente com co-administração de levodopa discreta (por exemplo, oral), pode estimular a L-dopa substancialmente de forma contínua e, assim, por exemplo, ampliar a eficácia de um regime de dosagem oral de levodopa e/ou reduzir a dose diária de levodopa, enquanto trata com eficácia um transtorno de movimento e/ou neurológico, tal como Doença de Parkinson.

A presente invenção refere, em um aspecto, a um sal de arginina de um agente ativo selecionado de carbidopa e levodopa, que são adequados para, por exemplo, administração subcutânea contínua, transdérmica, intradérmica intravenosa, oral, ou intraduodenal.

Também previstos neste documento estão líquidos farmaceuticamente aceitável (por exemplo, líquido à temperatura ambiente) ou formulações ou composições de gel que incluam um sal de arginina de carbidopa, por exemplo, incluindo carbidopa e arginina, que pode ser adequado para a administração praticamente contínua a um paciente, por exemplo, com ou sem o uso de, por exemplo, um sistema transdérmico ou subcutânea bomba (por exemplo, tipo uma bomba de insulina). Tais composições líquidas contempladas podem incluir pelo menos 1%, pelo menos 4%, pelo menos, 6% ou mais em peso de carbidopa (por exemplo, cerca de 2% para cerca de 6% em peso de carbidopa) e, portanto, pode

facilitar a administração de pequenas quantidades de uma formulação farmacologicamente aceitável para atingir a eficácia em comparação com uma formulação de carbidopa que somente é capaz de ter menos de 1% em peso de carbidopa. Em outra modalidade, contemplados neste documento é uma composição líquida ou de gel, que inclui uma razão molar de cerca de 1,0: 0,5 para cerca de 1: cerca de 2,5, por exemplo, 1: 1,0-1,2 de razão molar de carbidopa: aminoácido básico, por exemplo, de carbidopa: arginina. Uma composição líquida que inclui carbidopa e arginina, conforme previsto neste documento, pode ter um pH fisiologicamente aceitável, por exemplo, um pH de cerca de 6,5 a 9,5, por exemplo, cerca de 7 a cerca de 9, ou cerca de 8 a cerca de 9, a 25 ° C.

Em outra modalidade ainda, contemplado neste documento é uma composição líquida ou de gel farmaceuticamente aceitável que inclui uma razão molar de cerca de 1,0:0,5 para cerca de 1:2, por exemplo, cerca de 1:1.8 de razão molar de levodopa: arginina. Por exemplo, contidas neste documento está uma composição líquida, que pode incluir pelo menos cerca de 4% em peso, ou pelo menos 5%, pelo menos, cerca de 6% (por exemplo, cerca de 3% para cerca de 7%) ou mais, em peso levodopa. Uma composição líquida tendo levodopa e um aminoácido básico, conforme previsto neste documento, pode ter um pH de cerca de 8 a 10, por exemplo, cerca de 8,5 a cerca de 9,5, a 25 ° C.

Exemplos de composições líquida contemplados neste documento podem ser soluções líquidas, por exemplo, pode ser uma mistura substancialmente homogênea que inclui carbidopa e arginina, e podem incluir água, ou, alternativamente, pode ser substancialmente não aquoso. Em outras modalidades, as composições contempladas também podem incluir um ou mais excipiente farmaceuticamente aceitáveis tais como o N-metilpirrolidona (NMP), polivinilpirrolidona (PVP), propilenoglicol, antioxidantes, ou combinações destes.

Em algumas modalidades, a composição líquida farmaceuticamente aceitável da invenção pode compreender agentes ativos adicionais, tais como entacapona ou tolcapone.

Aqui também é fornecido um kit composto por: a) uma primeira composição adequada para administração contínua compreendendo a formulação de líquido ou de gel da invenção compreendendo um sal de arginina de carbidopa; b) uma segunda composição adequada para administração oral compreendendo levodopa ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável destes; e c)

opcionalmente, instruções de administração da primeira formulação em conjunto com a segunda formulação.

A primeira composição do kit para a administração contínua do sal de arginina de carbidopa pode ser formulada para administração transdérmica, intradérmica, subcutânea, intravenosa ou intraduodenal, por exemplo, usando uma bomba de infusão.

A composição segundo no kit, ou seja, a composição levodopa pode incluir levodopa, um sal de levodopa farmaceuticamente aceitável, de preferência um sal de arginina deste conforme divulgado aqui, ou pode ser uma composição que inclua levodopa e inclui ainda um ou mais inibidores da descarboxilase tais como carbidopa e/ou benserazida, ou um ou mais inibidores catecol-O-metil transferase (COMT) como entacapona e/ou tolcapone, ou um ou mais inibidores MAO-A ou B MOA-como a selegilina e/ou rasagilina, ou uma combinação destes.

Aqui também é fornecido um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio **caracterizado** pela redução dos níveis de dopamina no cérebro de um paciente (por exemplo, Doença de Parkinson), compreendendo substancialmente continuamente administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da descarboxilase, um sal do mesmo, por exemplo, um sal de arginina de carbidopa, ou um éster do mesmo, e administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa ou sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, (por exemplo, a levodopa arginina), ou composição levodopa que compreende (por exemplo, administrando composição, por exemplo, um comprimido, tendo levodopa como seu único agente ativo, ou uma composição que inclua levodopa e um ou mais outros agentes ativos, tais como carbidopa, benserazida, entacapona, tolcapone, selegilina e/ou rasagilina.

Em uma modalidade, um método de tratar ou amenizar uma doença neurológica ou do movimento em um paciente que dela necessitam é fornecido compreendendo: administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende um sal de aminoácido carbidopa básicas (por exemplo, carbidopa arginina) e administrando uma quantidade terapêutica eficaz de uma composição que compreende levodopa. Por exemplo, uma composição que compreende carbidopa e arginina pode ser administrada substancialmente de forma contínua e/ou a composição que compreende levodopa pode ser administrada em intervalos discretos (por exemplo, a administração oral de um, dois, três ou mais vezes por dia), durante a administração praticamente contínua de composição compreendendo um sal de arginina carbidopa.

Também previsto neste documento é um método para continuamente inibir substancialmente de atividade descarboxilase e/ou um método de aumentar a meia-vida da levodopa em um paciente recebendo levodopa, compreendendo a administração (por exemplo, substancialmente de forma contínua) para o paciente uma composição líquida ou de gel compreendendo um sal carbidopa como carbidopa arginina. Por exemplo, os métodos divulgados podem resultar em uma meia-vida da levodopa no plasma de um paciente que é pelo menos 1,5, ou pelo menos duas vezes, maior após a administração contínua de carbidopa, em comparação com a meia vida de levodopa em um soro de paciente após a administração de levodopa com a administração discreta oral de carbidopa.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figs.1A-1C mostram os espectros de massa de sal de arginina de carbidopa (CD).

Figs. 2A-2C mostram os espectros de massa de sal de arginina de levodopa (LD).

Figs. 3A-3C mostrar os níveis médios de carbidopa determinada no plasma de fêmea Landrace × grande suína branca (30-35 kg) após a administração oral de (3A) Stalevo (100/25/200 mg, LD/CD/E), (3B) Dopicar+Lodosyn (125/25 mg LD/CD), (3C) Sinemet CR (100/25 mg, LD/CD) q8 e 12h, com (quadrados) ou sem (diamantes) administração subcutânea contínua de solução de carbidopa a 3%.

Figs. 4A-4B mostrar os níveis cerebrais de L-Dopa e dopamina (4A, painéis esquerdo e direito, respectivamente), e os níveis plasmáticos de carbidopa e L-Dopa (4B, painéis esquerdo e direito, respectivamente), determinada em camundongos CD-1 após a administração oral de levodopa/carbidopa com ou sem a administração subcutânea contínua de carbidopa.

Figs. 5A-5B mostram níveis médios de L-Dopa (5A) e carbidopa (5B) determinou no plasma de fêmea Landrace × grande suína branca (30-35 kg) após a administração subcutânea contínua de 0, 2 e 4% de carbidopa com a administração oral de Sinemet® (100/25 mg) q8h.

Figs. 6A-6B mostram níveis médios de L-Dopa determinada em plasma de duas fêmeas da raça Landrace × grande suína branca (30-35 kg) (6A, Porco # 3; 6B, Porco # 4), após a administração subcutânea contínua de 2 e 4% de carbidopa com a administração oral de Dopicar® (125/12.5 mg LD/CD) + Lodosyn® (12.5 mg CD) q12h.

Fig. 7 mostra as concentrações médias (± DP) LD (levodopa) (ng/ml), conforme determinado no plasma de fêmea Landrace × grande suína branca (30-

35 kg) após a administração oral de Stalevo (LD/CD/E 100/25/200), q8h, com ou sem administração subcutânea contínua de benserazida ou carbidopa (60 mg/dia).

Figs. 8A-8B representam os níveis plasmáticos de (8A) L-dopa e (8B) 3-O-metildopa (3-OMD), conforme determinado no plasma de fêmea Landrace × grande suína branca (30-35 kg) após a administração subcutânea contínua de carbidopa 2%, com ou sem entacapona 2,5%, e administração oral de L-dopa/Carbidopa (LD/CD).

Fig. 9 mostra os resultados do fornecimento transdérmica de carbidopa éster propil (CDPE).

Figs. 10A-10B representam os níveis plasmáticos de (10A) levodopa e (10B) de carbidopa, conforme determinado no plasma de fêmea Landrace × grande suína branca (30-35 kg) após administração oral de entéricas LD e CD revestidos ou não revestidos como sais de arginina (LDs e CDs designados, respectivamente, 100/25 mg LD/CD), em comparação com Sinemet (100/25 mg LD/CD).

Fig. 11 representa a inibição de decarboxilação de L-Dopa por carbidopa e carbidopa éster propil (CDPE).

Figs. 12A-12B representam a inibição de decarboxilação de L-dopa (12A) e o metabolismo de L-dopa para dopamina (12B) pro carbidopa e carbidopa éster propil em extratos de fígado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

É divulgada neste documento uma composição líquida tendo um pH fisiologicamente aceitável que inclui um sal de arginina de carbidopa (por exemplo, arginina e carbidopa) que é estável à temperatura ambiente, o que pode facilitar a entrega contínua de um carbidopa quantidade eficaz para um paciente de uma forma minimamente invasiva (por exemplo, uma formulação líquida divulgada compreende uma concentração significativamente elevado de carbidopa, para que a administração de grandes quantidades de líquidos não sejam obrigatórios) Tais formulações podem facilitar a inibição da descarboxilase contínua que prolonga a meia vida da levodopa. Por exemplo, os resultados de estudos in vivo, conforme descrito abaixo, em que L-dopa foi administrada continuamente em paralelo com a administração oral de carbidopa a cada 6-8 horas demonstram um padrão pulsátil de níveis plasmáticos de L-dopa que coincidem com regime de dosagem oral de carbidopa mas concomitante e/ou frequentemente repetido por exemplo, dosagem simultânea de inibidor da

descarboxilase dopa (por exemplo, de carbidopa ou um sal do mesmo, ou benserazida) com ou sem inibidores COMT com administração discreto ou contínuo de levodopa é mais eficaz no tratamento de, por exemplo, Doença de Parkinson. Além disso, descobriu-se que o perfil farmacocinético de, por exemplo, carbidopa (com ou sem entacapona) suporta tais novas terapias que incluem a administração substancialmente contínua de Inibidores da dopa descarboxilase (por exemplo, benserazida ou carbidopa ou um sal do mesmo) com ou sem inibidores COMT juntamente com administração (contínua ou em intervalos discretos) de, por exemplo levodopa ou um sal do mesmo.

Fornecidas neste documento estão formulações de carbidopa que inesperadamente permitem a dissolução estável de concentrações mais elevadas (por exemplo, superior a 1% em peso) de carbidopa e/ou levodopa em, por exemplo, fisiologicamente pH aceitável, por exemplo, para administração substancialmente contínua subcutânea ou transdérmica. Tais formulações também podem ser adequadas para administração intravenosa, intradérmica, oral ou intraduodenal. Por exemplo, fornecidas neste documento estão formulações e métodos capazes de obter a inibição substancialmente constante de atividade dopa descarboxilase durante a administração, aumentando a meia vida de levodopa administrada e reduzindo substancialmente a pulsatilidade dos níveis plasmáticos de levodopa para evitar baixos níveis mínimos de levodopa plasmática.

Uma estratégia de tratamento da administração contínua de carbidopa, em conformidade com a presente invenção pode simular L-dopa substancialmente continuamente. Por exemplo, terapias e/ou métodos da presente invenção pode se estender um regime posológico de levodopa oral para cerca de 2 a cerca de 3 vezes/dia, e/ou reduzir a dose diária de levodopa, e/ou reduzir ou mesmo eliminar o risco de complicações motoras associado com o padrão de formulações orais de levodopa em pacientes de Parkinson.

Aqui previsto, em uma modalidade, está uma formulação farmaceuticamente aceitável, que inclui um sal de arginina carbidopa que permite a administração substancialmente contínua de carbidopa. Por exemplo, enquanto carbidopa de base livre é praticamente insolúvel em clorofórmio, álcool ou éter e ligeiramente solúvel em água, previsto neste documento, por exemplo, está uma formulação líquida estável, que inclua carbidopa e pode ser adequado para a administração praticamente contínua a um paciente. Além disso, tais formulações podem ter um pH fisiologicamente aceitável.

Em um aspecto, a presente invenção diz respeito a um sal de arginina carbidopa.

A divulgação também fornece, em uma modalidade, uma formulação líquida compreendendo um sal carbidopa da invenção. Por exemplo, um sal de arginina carbidopa divulgada pode ser dissolvido em uma solução aquosa, por exemplo, tendo um pH de cerca de 6-9,5, de preferência de cerca de 7 a cerca de 9, mais preferivelmente de cerca de 8-9 a 25 ° C ou a 30 ° C. Alternativamente, carbidopa (base livre) e arginina são dissolvidos juntos em um líquido (líquido aquoso, por exemplo um) para formar uma formulação líquida divulgados. As formulações líquidas divulgadas podem incluir cerca de 1,0% em peso ou mais carbidopa ou sal arginina carbidopa, por exemplo, podem incluir cerca de 1% para cerca de 20% em peso ou mais carbidopa, por exemplo, cerca de 2% para cerca de 10% em peso carbidopa. Por exemplo, uma formulação líquida pode incluir carbidopa e arginina em relação molar de cerca de 1: 0,5 a cerca de 1:2,5, ou cerca de 1:1 a cerca de 1:1,2, por exemplo, cerca de 1:1 ou 1:1,1.

As formulações líquidas divulgadas (por exemplo, uma composição líquida compreendendo carbidopa e arginina ou um sal de arginina de carbidopa) podem ser estável por 24 horas, por 48 horas, durante 7 dias, ou mais a 25 ° C. Por exemplo, uma formulação líquida exemplar pode incluir uma razão molar de 1:1,1 carbidopa: arginina, com cerca de 2% a cerca de 15%, ou cerca de 2% para cerca de 10%, ou 2% a cerca de 6% em peso carbidopa. Tais carbidopa a: formulação líquida arginina pode ser mais estável em sete dias, em comparação com uma composição líquida que inclui um sal de lisina ou histidina de carbidopa.

Em algumas modalidades, divulgada formulações líquidas ou composições são soluções líquidas, ou seja, são substancialmente misturas líquidas homogênea. Tais misturas líquidas podem incluir água e/ou outros excipientes. Em outra modalidade, composições líquidas divulgada podem ser substancialmente não aquosas.

Por exemplo, conforme divulgado no Exemplo 6, abaixo, uma solução líquida estável pode ser inesperadamente formada a partir de carbidopa e arginina. Tal solução é estável à temperatura ambiente, por exemplo, é uma solução substancialmente clara, mesmo em altas concentrações carbidopa de 2, 3, 4, 6, e/ou 8 carbidopa por cento em peso. Tais soluções, por exemplo, até cerca de 6 por cento em peso carbidopa, são estáveis (por exemplo, sem precipitações), pelo menos por 48 horas. Além disso, devido tais soluções divulgada, mesmo em altas concentrações de carbidopa, terem um pH

fisiologicamente aceitável, tais soluções podem ser ajustados para um pH adequado, mas ainda tem uma quantidade significativa de carbidopa em um volume menor de modo que facilita a administração do paciente, sem por exemplo administração de grandes volumes de solução.

Além disso, soluções com carbidopa e arginina (por exemplo, o sal de arginina de carbidopa) são inesperadamente mais estáveis, mesmo em comparação com soluções de carbidopa com outros aminoácidos básicos como histidina ou lisina, como mostrado abaixo no exemplo 6.

Contemplado formulações líquidas pode, em algumas modalidades, ainda compreender de levodopa ou de levodopa e arginina, e/ou, opcionalmente, um catecol-O-metil inibidor (COMT) transferase, como entacapona ou tolcapone; e/ou um mono amina oxidase (MAO)-A ou inibidor da MAO-B, como a moclobemida, rasagilina, selegilina ou safinamida.

Também previsto neste documento está uma formulação líquida compreendendo um sal de arginina de levodopa, ou uma formulação líquida compreendendo arginina e levodopa Em uma modalidade, prevista neste documento está uma formulação líquida que inclui de levodopa e arginina em uma proporção molar de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5, ou cerca de 1: 1,8 a cerca de 1,20. Tais formulações ou soluções de levodopa e arginina pode ter um pH de cerca de 8 a cerca de 10, por exemplo, cerca de 8,5 a cerca de 9,5. Uma formulação divulgada tendo levodopa e arginina pode incluir cerca de 2%, 3%, 4%, 5%, 6% ou mais, de levodopa de peso, por exemplo, podem incluir cerca de 4% ou mais, em peso de levodopa.

Em algumas modalidades, uma formulação líquida divulgada será estável por um período de 1 dia, 2 dias, 3 dias, uma semana ou um mês ou mais à temperatura ambiente. Em modalidades preferidas da invenção, uma formulação líquida divulgada ainda compreender um excipiente farmaceuticamente aceitável como, por exemplo, N-metilpirrolidona (NMP), polivinilpirrolidona (PVP), propilenoglicol, ou uma combinação de um ou mais dos mesmos, e pode ainda compreender um ou mais antioxidantes, tais como, mas não limitado a, N-acetil-cisteína, bissulfito de Sódio, glutationa e ácido ascórbico. Por exemplo, em uma modalidade, prevista neste documento está uma formulação líquida estável, que compreende cerca de 0,5 a cerca de 20% de carbidopa (por exemplo, cerca de 2% para cerca de 6%), cerca de 0,25 a cerca de arginina 20%, cerca de 0 a cerca de 30% NMP, cerca de 0 a cerca de 5% PVP, e/ou cerca de 0 a cerca de 5% de um ou mais antioxidantes solúveis em água, em peso.

A invenção ainda fornece um pó liofilizado estável compreendendo um sal de arginina carbidopa. Em uma modalidade, o pó liofilizado pode estável, compreendem cerca de 20-99% do sal carbidopa, cerca de NMP 00-60%, cerca de 0-15% PVP, e cerca de 0-5% de um ou mais anti-oxidantes solúveis em água. O pó liofilizado pode ser reconstituído para uma formulação líquida por adição de água sozinha ou água com NMP, e podem incluir ou não incluir antioxidantes.

Formulações líquidas da invenção podem ser projetadas para a administração contínua de uma sal carbidopa ou levodopa a um paciente em necessidade do mesmo. Por exemplo, a um paciente pode ser administrada de forma substancialmente contínua (por exemplo, por via subcutânea, transdérmica, intraduodenalmente, intradérmica, ou intravenosa) uma formulação que inclui o sal de arginina carbidopa divulgado, enquanto levodopa, um sal de levodopa, ou uma composição que compreende levodopa é administrada por via oral, em intervalos discretos, por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 vezes por dia.

Como usado aqui na especificação, o termo "uma composição compreendendo levodopa" contempla formulações que compreendem levodopa, opcionalmente, em conjunto com um ou mais inibidores descarboxilase, uma ou mais inibidores catecol-O-metil transferase (COMT) e/ou um ou mais MAO-A, ou inibidores MAO-B. Por exemplo, uma composição compreendendo levodopa pode incluir uma formulação de dosagem que compreende levodopa (ou um sal do mesmo) e, opcionalmente, uma ou mais outras drogas, onde a formulação de dosagem pode ser uma formulação de liberação imediata, de liberação controlada, de liberação dupla ou de liberação múltipla adequada para administração oral.

O termo "inibidor da descarboxilase" refere-se a um inibidor dopa descarboxilase (DDC), por exemplo, uma droga que inibe o metabolismo periférico de levodopa para a dopamina pela descarboxilase do ácido aromático L-aminoácido, tais como carbidopa e benserazida.

O termo "portador farmaceuticamente aceitável" ou "excipiente farmaceuticamente aceitável" como aqui utilizado refere-se a qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, conservantes, antioxidantes, revestimentos, isotônicos e agentes de adiamento de absorção, e similares, que são compatíveis com a administração farmacêutica. O uso de tais meios e agentes de substâncias farmacologicamente ativo é bem conhecido na técnica. As composições também podem conter outros compostos ativos fornecendo funções terapêuticas suplementar, adicional, ou melhoradas.

O termo "pH fisiologicamente aceitável" é entendido como um pH de, por exemplo, uma composição que facilita a administração da composição a um paciente sem efeitos adversos significativos, por exemplo, um pH de cerca de 4 a cerca de 9.

O termo "inibidores COMT" refere-se a inibidores que inibem a degradação da levodopa para 3-metildopa através de catecol-O-metil transferase e prolongam a ação da levodopa, tais como tais como entacapona ou tolcapone. Por exemplo, as composições compreendendo levodopa contempladas neste documento também podem incluir um inibidor da descarboxilase (carbidopa ou benserazida) e entacapona, por exemplo, "terapia tripla".

Os termos "inibidores MAO-A ou MAO-B" referem-se a inibidores que impedem a decomposição de dopamina por oxidases monoamina A ou B, por exemplo, moclobemida, rasagilina, selegilina ou safinamide, mais preferivelmente, a rasagilina.

Também é contemplado neste documento um kit composto por: a) uma primeira formulação compreendendo um sal de arginina carbidopa e/ou carbidopa e arginina, em que a primeira formulação mencionada é adequada para administração contínua; b) uma segunda formulação compreendendo levodopa ou um sal de arginina de levodopa, em que a segunda formulação mencionada é adequada para a administração oral, e c) instruções para a administração da formulação), juntamente com a formulação b). A formulação a) compreendendo o sal carbidopa pode ser apropriado para administração contínua por qualquer via adequada como transdérmica, por via intravenosa, subcutânea, intradérmica, intramuscular ou via intraduodenal.

A primeira formulação de um kit previsto que compõem o sal carbidopa pode ser líquido ou em pó liofilizado que pode ser reconstituída para uma formulação líquida, ou, por exemplo, podem fazer parte de um sistema transdérmico, e pode ser projetado para a administração contínua por qualquer via adequado, tais como, mas não limitado a, transdérmica, via intravenosa, subcutânea, intradérmica, intramuscular ou via intraduodenal. Em uma modalidade, a primeira formulação compreende o sal de arginina divulgado carbidopa e é adequada para administração subcutânea. A segunda formulação de um kit previsto pode incluir a levodopa, um éster de levodopa, um sal de levodopa, ou uma composição compreendendo levodopa, e podem ser apresentadas como qualquer dosagem apropriada orais, tais como, mas não limitado a, pílulas, comprimidos, comprimidos dispersáveis, cápsulas, líquidos, e

assim por diante. Em uma modalidade, a segunda formulação pode ser formulação oral na forma de liberação imediata, liberação controlada ou de liberação dupla que compreende tanto levodopa e benserazida, ou ambos levodopa e carbidopa. Formulação oral, sob a forma de pílulas, comprimidos, ou similares, pode incluir uma proporção de carbidopa ou benserazida a levodopa de cerca de 1:10 -a 1:4 de preferência de cerca de 1:4 a 1:1. Outras segundas formulações previstas incluindo as formulações, por exemplo, comprimidos que incluam levodopa, carbidopa e entacapona, ou, por exemplo, um comprimido que inclua sal de arginina levodopa e/ou sal de arginina carbidopa.

Em outra modalidade, o kit compreende uma primeira formulação líquida compreendendo carbidopa e arginina adequada para, mas não limitado a, a administração contínua transdérmica, intravenosa, subcutânea, intradérmica, intramuscular e intraduodenal, e uma segunda formulação na forma de uma formulação oral de liberação imediata, de liberação controlada ou dupla liberação que compreende levodopa e carbidopa. A formulação oral na forma de pílulas, comprimidos, ou similares, pode incluir uma proporção de carbidopa para levodopa de cerca de 1:10 a cerca de 1:4, de preferência de cerca de 1:4 a cerca de 1:1.

Em outro aspecto, a presente invenção refere a uma formulação que compreende um éster de carbidopa, tais como, mas não limitado a, o éster etil, propil, isopropílico ou hexila de carbidopa, e seus sais. Exemplos de ésteres de levodopa previstos neste documento incluindo os ésteres de alquila, por exemplo, o éster metil, etil, propil ou isopropil, ou o éster benzílico.

As composições da presente invenção são úteis para o tratamento de uma doença ou distúrbio **caracterizado** por níveis reduzidos e/ou flutuante de dopamina no cérebro de um paciente quando co-administrado substancialmente continuamente a um paciente em necessidade, juntamente com uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa ou sal deste ou de uma composição compreendendo levodopa. Como mostrado nos exemplos, a administração contínua separada de carbidopa, juntamente com a administração de levodopa, mesmo com a administração (por exemplo, oral) discreta de levodopa, a um paciente resulta em níveis significativamente mais altos de levodopa no plasma de um paciente durante a administração, em comparação com um padrão atual de administração simultânea e discreta de carbidopa e levodopa. Por exemplo, os métodos divulgados podem resultar em uma meia-vida da levodopa na plasmática de um paciente que é pelo menos 1,5, ou pelo menos duas vezes,

maior após a administração contínua de carbidopa, em comparação com a meia vida de levodopa no soro de um paciente após a administração de levodopa sem a administração contínua de carbidopa (por exemplo, com a administração discreta oral).

A administração prevista de, por exemplo, carbidopa, e levodopa, seguindo os métodos divulgados, normalmente podem ser realizadas ao longo de um período de tempo definido (em geral, semanas, meses ou anos, dependendo da combinação selecionada). Terapias contempladas destinam-se a adotar a administração de vários agentes terapêuticos de uma maneira em que um inibidor da dopa descarboxilase seja administrado substancialmente continuamente enquanto levodopa é administrada em intervalos discretos, bem como a administração de agentes terapêuticos previsto, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, de forma substancialmente simultânea. Administração pode ser feita por qualquer via apropriada, incluindo, mas não limitado a, via oral, via intravenosa, intramuscular, intradérmica, subcutânea, transdérmica e absorção direta através dos tecidos das mucosas.

Em algumas modalidades, levodopa pode ser administrado pela mesma via ou por rotas diferentes, em comparação com a administração de, por exemplo, uma formulação carbidopa contemplado. Por exemplo, carbidopa pode ser administrado por via subcutânea, por exemplo, substancialmente de forma contínua, enquanto levodopa pode ser administrado por via oral, por exemplo, em intervalos discretos. Em uma modalidade, uma composição carbidopa divulgada líquida (por exemplo, ter carbidopa e arginina) é administrada substancialmente de forma contínua, enquanto uma composição oral que inclui levodopa (e pode também incluir um ou mais outros agentes ativos, tais como um inibidor da dopa descarboxilase) é administrada em discretos intervalos. Alternativamente, por exemplo, tanto levodopa e carbidopa podem ser administrados por via subcutânea ou transdérmica.

A doença ou distúrbio **caracterizado** pela redução dos níveis de dopamina no cérebro previstos neste documento são distúrbios neurológicos ou de movimento, incluindo a síndrome das pernas inquietas, de Doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, a doença de Huntington, síndrome como mal de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva (PSP), atrofia de múltiplos sistemas (MSA), esclerose lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Shy-Drager e condições decorrentes da lesão cerebral, incluindo monóxido de carbono ou intoxicação por

manganês. Em uma modalidade preferida, a doença a ser tratada é Doença de Parkinson.

Em modalidades preferidas, o inibidor da descarboxilase previsto é o sal de arginina de carbidopa. Uma formulação carbidopa/arginina divulgada pode ser administrada de forma contínua substancialmente usando, por exemplo, uma formulação líquida, por exemplo, através de uma bomba de perfusão subcutânea (bomba de insulina) a uma razão média de cerca de 10-250 µl/hora, preferência about1 5-85 µl/hora, em conjunto com a administração oral de levodopa, um sal de arginina de levodopa, ou composição compreendendo levodopa.

Por exemplo, de acordo com a invenção, uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição que compreende carbidopa e arginina (o sal de arginina carbidopa da primeira composição do kit da invenção) pode ser administrada substancialmente continuamente a um paciente para o tratamento de uma desordem neurológica ou do movimento, por exemplo, doença de Parkinson, enquanto a segunda composição do kit compreendendo levodopa ou um sal do mesmo, por exemplo, o sal de arginina levodopa, é administrado de forma não-contínua ao paciente.

Em algumas modalidades, a composição compreendendo uma carbidopa e arginina pode ser líquida à temperatura ambiente. A composição pode ser administrada de forma contínua substancialmente ao longo de 12 horas, 1 dia, 1 semana ou mais. Composição compreendendo a levodopa pode formar todo ou parte de uma formulação oral compreendendo levodopa de liberação imediata, liberação controlada, ou dupla liberação e, opcionalmente, benserazida ou carbidopa, e podem ser administrada 1, 2, 3 ou 4 ou mais vezes por dia, por exemplo, pela administração oral (por exemplo, por comprimido).

Também é fornecido neste documento um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio **caracterizado** pela redução dos níveis de dopamina no cérebro de um paciente, (por exemplo, Doença de Parkinson), compreendendo co-administrar substancialmente continuamente para um paciente que precisa de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de levodopa divulgado

A invenção agora sendo descrito geralmente, será mais facilmente entendido por referência aos seguintes exemplos que estão incluídos apenas para fins de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção, e não se destinam a limitar a invenção de modo algum

EXEMPLOS

Exemplo 1 Preparação e Caracterização de Sal Carbidopa-Arginina

O Sal Carbidopa (CD)-Arginina foi preparados da seguinte forma:

Carbidopa [Teva Pharmaceuticals Ltd., Israel] foi pesado em um recipiente adequado com L-arginina [Merck] (na razão molar de 1:1) e uma solução em água a 0,2% de bissulfito de sódio [Sigma] foi adicionado para obter uma concentração final de 4.0% carbidopa. A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos, a solução foi filtrada utilizando uma membrana de náilon com 0,45 μM. A solução filtrada foi imediatamente congelada em gelo seco e posteriormente submetido à liofilização. Cristais *off-white* foram obtidos e, posteriormente, submetidas a análise MS. Os resultados analíticos MS apresentaram claramente íons e fragmentos de carbidopa e L-arginina (Figure 1a). O pico 249 representa carbidopa + Na (226+ 23) com fragmentos: 227, 188 & 144 (Fig. 1b); O pico 176 representa arginina +2H (174+2) com fragmentos: 157,130 & 116 (Fig.1c).

Exemplo 2 Preparação de solução/formulação de carbidopa para Administração subcutânea

Uma solução/ formulação a 4% de Carbidopa foi preparada da seguinte forma:

Carbidopa [Assia Ltd., Israel] foi pesado em um recipiente adequado e foi então adicionada água para obter 73% do peso do lote total projetado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. L-Arginina [Sigma] foi adicionado a mistura para obter uma razão molar de 1:1 com carbidopa. A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos, N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionado para obter a concentração final de 10% (*p/p*). Uma solução de bissulfito de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 1% (*v/w*). A agitação foi continuada durante 30 minutos adicionais a 65±3°C. A partir daí, uma solução PVP [Polivinilpirrolidona, Sigma] foi preparado e adicionado para obter uma concentração final de 1% (*v/w*). A agitação foi continuada durante 30 minutos a 65±3°C. O aquecimento foi parado e a preparação foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. A solução foi filtrada utilizando uma membrana estéril de 0,22μM PVDF.

Soluções/formulações de carbidopa-arginina, a 2 e 3%, foram preparadas através da diluição da solução/formulação a 4% de carbidopa-arginina com a quantidade respectiva de água destilada duas vezes (DDW).

Exemplo 3 - Preparação de solução/formulação de carbidopa para Administração subcutânea

Uma solução/formulação a 6% de carbidopa foi preparada da seguinte forma:

Carbidopa [Teva Pharmaceuticals Ltd, Israel] e L-arginina [Merck] (razão molar 1:1.1) foram pesadas em um recipiente adequado e foi então adicionada água para obter 84% do peso do lote total projetado. N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionado para obter a concentração final de 5% (*p/p*). Solução de bissulfito de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 0,1% (*v/w*). A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos O aquecimento foi parado e a preparação foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. A solução foi filtrada utilizando uma membrana estéril 0,22µM PVDF.

Exemplo 4 - Preparação de solução/formulação de carbidopa para Administração subcutânea

Uma **solução/formulação a** 4% de Carbidopa foi preparada da seguinte forma:

Carbidopa [Teva] e L-arginina [Merck] (razão molar de 1:1.1) foram pesadas em um recipiente adequado e foi adicionado água para obter 89% do peso do lote total projetado. N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionado para obter a concentração final de 3.5% (*p/p*). Solução de bissulfito de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 0,05% (*v/w*). A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos, o aquecimento foi parado e a preparação foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. A solução foi filtrada utilizando uma membrana estéril 0,22µM PVDF.

Soluções/formulações de carbidopa-arginina, 2 e 3%, foram preparadas através da diluição da solução/formulação a 4% de Carbidopa-arginina com a quantidade respectiva de água destilada duas vezes (DDW) contendo 3.5% N-MP, com ou sem 0,05% bissulfito de sódio.

Exemplo 5 - Preparação de formulação de carbidopa para Fornecimento transdérmico

Uma formulação a 8% de Carbidopa foi preparada da seguinte forma:

Carbidopa [Teva] e L-arginina [Merck] (razão molar de 1:1) foram pesadas em um recipiente adequado e propileno glicol [Merck] foi adicionado para obter 75% do peso do lote total projetado. Solução de bissulfito de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 0,05%. A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram

completamente dissolvidos, O aquecimento foi parado e a preparação foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. PEG-400 [Merck], 10% do peso do lote total projetado, foi adicionado. O pH foi ajustado para 7,5 com 85% de ácido lático [Fluka].

Exemplo 6 – Preparação e Estabilidade das Soluções/Formulações de Carbidopa-Arginina, Carbidopa-Lisina e Carbidopa-Histidina

Soluções/Formulações de Carbidopa foram preparadas da seguinte forma:

Carbidopa [Teva] foi pesado em um recipiente adequado com L-arginina [Merck] ou L-lisina [Sigma] ou L-histidina [Sigma] (na razão molar de 1:1, 1:1.1 ou 1:2) e foi adicionado água. N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionado para obter a concentração final de 5% (*p/p*). Solução de bissulfito de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 0,05% (*v/w*). A mistura foi aquecida a 68±3 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos, O aquecimento foi parado e a preparação foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. Formulações estáveis (2% CD:lisina e 2% CD:arginina 1:1.1 razão molar) foram posteriormente submetidas a análise HPLC em t=0 e t=7 dias a 25 °C.

Os resultados mostram a diferença significativa entre os três aminoácidos básicos [L-arginina (PI-10.76), L-lisina (PI-9.74) e L-histidina (PI-7.59)] com respeito ao seu efeito sobre a solubilidade e estabilidade da carbidopa em solução aquosa: Tabela 1 indica a solubilidade e estabilidade da carbidopa nestas soluções aquosas com aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina), conforme determinado visualmente (Tabela 1A) ou por UV HPLC (Tabela 1B). Com arginina, uma solução estável de carbidopa 6% foi preparado, enquanto que uma solução com apenas menos de 4% poderia ser formulada com lisina (Tabela 1A). Além disso, uma solução de carbidopa a 2% com a lisina foi menos estável do que com arginina após 7 dias a 25 ° C (Tabela 1B). Além disso, uma solução estável com histidina em concentrações ≥ 1% não poderia ser feita (Tabela 1A).

Tabela 1A
Solução de Carbidopa e Arginina

Concentração CD (%)	2	4	4	5	6	8
Razão Molar CD:Arginina	1 a 1	1 a 1	1 a 1.1	1 a 1.1	1 a 1.1	1 a 1.1
PH da Solução	8,2	8,2	8,4	8,5	8,7	8,9
Aparência da Solução	Clara, levemente	Clara, levemente	Clara, levemente	Clara, levemente	Clara, levemente	Clara, levemente amarela

	amarel a	amarel a	amarela	amarel a	amarel a	
Estabilidade após 48h (visual)	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável	Precipitand o após 24h
Soluções de carbidopa e lisina						
Concentração CD (%)	2	4	2	4		
Razão Molar CD:Lisina	1 a 1	1 a 1	1 a 1.1	1 a 1.1		
PH da Solução	8,1	N/A	8,2	8,23		
Aparência da Solução	Clara, levemente amarela	Não dissolveu	Clara, amarela	Precipitan do após alguns minutos		
Estabilidade após 48h (visual)	Precipitad o após 2h	N/A	Estável	N/A		
Soluções de carbidopa e histidina						
Concentração de CD (%)	1	4	2	4		
Razão Molar CD:Histidina	1 a 1,1	1 a 1,1	1 a 2	1 to2		
PH da Solução	N/A	N/A	6.7	N/A		
Aparência da Solução	Não dissolveu	Não dissolveu	Clara, branca	Não dissolveu		
Estabilidade após 48h (visual)	N/A	N/A	Precipitad o após 1h	N/A		

Tabela 1B

Aminoácido (AA)	Razão Molar CD:AA	CD (%)	Tempo de Análise	Ensaio CD (%)	Perfil de Impurezas (% de Área)				
					3-OMD	RT 5,3	RT 12,6	RT 13,6	RT 14,5
Lisina	1:1,1	2	t=0	95,1	0	3,3	0	0,50	1,07
Arginina	1:1,1	2	t=0	94,1	0	4,5	0	0,41	1,05
Lisina	1:1,1	2	t=7d em RT	70,8	0	N/A	0	1,39	26,4
Arginina	1:1,1	2	t=7d em RT	77,6	0	N/A	0	1,34	19,4

N/A = Não Aplicável

Exemplo 7 - Preparação de Sal de Levodopa-Arginina

O sal de Levodopa (LD)-arginina foi preparado da seguinte forma:

Levodopa [Teva] foi pesada em um recipiente adequado com L-arginina [Merck] (na razão molar de 1:1.8) e uma solução a 0,2% de bissulfito de sódio

[Sigma] em água foi adicionado para obter uma concentração final de 4.4% L-Dopa. A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos, a solução foi filtrada utilizando uma membrana de náilon com 0,45 µM. A solução filtrada foi imediatamente congelada em gelo seco e posteriormente submetida a liofilização. A solução filtrada foi imediatamente congelada em gelo seco e posteriormente submetido a liofilização. Cristais *off-white* foram obtidos e, posteriormente, submetidos a análise MS. Os resultados analíticos MS (apresentados na Fig. 2) apresentam claramente íons de LD e Arginina. LD: 197 com fragmentos 178.97, 151.96, 136.98 (Figuras 2a & 2b); Arginina: 175 com fragmentos 130, 116 (Figs. 2a & 2c).

Exemplo 8 - Preparação de Soluções/Formulações Carbidopa e Carbidopa/Entacapona para Administração subcutânea, e Sua Avaliação de Segurança Local em Porcos

Soluções/Formulações a 10% de carbidopa e a 4/6% de carbidopa/entacapona foram preparadas da seguinte forma:

Carbidopa [Assia Ltd.] foi pesado em um recipiente adequado e foi então adicionada água para obter 73% do peso do lote total projetado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. L-Arginina [Sigma] foi adicionado a mistura para obter uma razão molar de 1:1 com Carbidopa. A mistura foi aquecida a 65±10°C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos, N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionado para obter a concentração final de 10% (*p/p*). Solução de bissulfito de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 1% (*v/w*). A agitação foi continuada durante 30 minutos adicionais a 65±3°C. A partir daí, solução de PVP [Polivinilpirrolidona, Sigma] foi preparado e adicionado para obter uma concentração final de 1% (*v/w*). A agitação foi continuada durante 30 minutos a 65±3°C. O aquecimento foi parado e a preparação foi deixada para esfriar à temperatura ambiente. A solução foi filtrada utilizando uma membrana estéril de 0,22µM PVDF. A solução filtrada foi imediatamente congelada em gelo seco e posteriormente submetida a liofilização. Cristais liofilizados foram reconstituídos com água destilada duas vezes para obter soluções a 4 e 10% de carbidopa. Entacapona [extraída de Comtan®, Novartis] foi adicionada na solução a 4% de carbidopa para obter uma concentração final de 6% (*w/v*). Ambas as formulações (10% CD e 4/6% CD/E) foram continuamente administrados sc para porcos por um período de 21h para avaliar possíveis reações locais. Avaliações macroscópicas e microscópicas indicaram que administração subcutânea

contínua por 21h destas soluções/formulações de carbidopa era segura. (Tabela 2).

Tabela 2 indica os resultados de uma avaliação histológica de biópsias de pele obtidas de fêmeas Landrace × grande suína branca após a administração subcutânea contínua de 10% de CD (carbidopa) ou 4/6% de CD/entacapona por um período de 21h, a uma razão de 25 ou 82 µl/h.

Tabela 2

	Porco #1				Porco #2			
	L		R		L		R	
	CD 10%		CD/Ent 4/6%		CD/Ent 4/6%		CD 10%	
Razão de Infusão	Ativação Pod (h)							
25 µl/hr	21h		-		21h		-	
82 µl/hr	-		21h		-		21h	
Parâmetro	Observação histológica (Tempo após a remoção do adesivo)							
	0	10d	0	10d	0	10d	0	10d
Localização da Lesão	Subcutis	Sem Lesão	Sem Lesão	Sem Lesão	Sem Lesão	Sem Lesão	Subcutis	Sem Lesão
Distribuição	Peri-vascular						Peri-vascular	
Grau de Inflamação	0-1						0-1	
Tipo Predominante de Células	N						N	
Necrose	-						-	
Fibrose	-						-	

Legenda: Localização: Epiderme, derme, hipoderme; Distribuição: difusa, multifocal, perivascular; Grau de Classificação da Inflamação: 0-nenhuma inflamação, 1-muito leve, 2-moderado, 3-grave; Tipo de célula predominante: linfócitos (L), macrófagos (M), neutrófilos (N); Necrose: Sim/Não; Fibrose: Sim/Não

Exemplo 9 - O Efeito da Administração Contínua Subcutânea de Carbidopa sobre o Perfil Farmacocinético do Levodopa e Carbidopa em Porcos

Neste experimento, o objetivo era determinar o efeito da administração contínua subcutânea de carbidopa, com a co-administração oral de L-dopa/carbidopa, sobre a farmacocinética de levodopa em porcos.

Porcos pesando 30-35 kg foram administrados oralmente com Stalevo ® (Novartis, 100/25/200 mg, LD/CD/E), Dopicar® [Teva] + Lodosyn® (Merck & Co)

(125/25 mg, LD/CD) ou Sinemet CR® (MSD,100/25 mg, LD/CD) três ou duas vezes diariamente (q8 ou 12h, respectivamente) com ou sem carbidopa (60 mg/porco/d) por um período total de 68h. Amostras de sangue foram coletadas em pontos pré-determinados de tempo e níveis plasmáticos de L-dopa e carbidopa foram analisados através de LC-MS.

Os resultados apresentaram que a co-administração contínua subcutânea de carbidopa com qualquer preparação oral de LD aumenta significativamente (mais do que ×2) a meia vida (t½) e AUC de levodopa. Em contraste, o aumento da dose oral ou freqüência de carbidopa não melhorar consideravelmente o perfil de PK de levodopa, conforme demonstrado na Tabela 3. Além disso, os níveis de CD constantes, em estado estável foram mantidos em 164 ± 34 ng/ml durante a 68 horas de administração SC contínua de carbidopa (60 mg/suínos/dia). Isso foi em oposição ao padrão flutuante e os níveis mínimos muito baixos de CD obtidos após a administração do tratamento padrão (Figs. 3A-3C). Nenhum sinal de toxicidade relacionada com o tratamento local ou sistêmica foi observada em todo o período de 68h do estudo.

Os parâmetros farmacocinéticos do levodopa determinados no plasma de fêmeas Landrace × grande suína branca (30-35 kg) após a administração oral de (A) Stalevo (100/25/200 mg, LD/CD/E), (B) Dopicar+Lodosyn (125/25 mg LD/CD), (C) Sinemet CR (100/25 mg, LD/CD) q8 e 12h (q8h=a cada 8 horas), com ou sem administração subcutânea contínua (SC), de solução a 3% de carbidopa (CD), com resultados apresentados na Tabela 3

Tabela 3A.

Tratamento Oral	**Stalevo** (100/25/200 mg)				
Tratamento SC	**Parâmetros PK**				
	C_{max}	**T_{max}**	**$T_{1/2}$**	**AUC_{0-8}**	**$AUC_{0-\infty}$**
Sem SC CD (*n=8*)	2392 ±1363,9	2,3 ±0,89	1,4 ±0,30	8109 ±4145,2	8309 ±4265,2
Com SC CD (*n=12*)	2355 ±1157,1	2,1 ±1,00	2,9 ±0,41	17527 ±8470,8	19330 ±8284,8
Significância* (*p*)	NS	NS	2E-08	0,005	0,001

Tabela 3B.

Tratamento Oral	**LD/CD** (125/25 mg)				
Tratamento SC	**Parâmetros PK**				
	C_{max}	**T_{max}**	**$T_{1/2}$**	**AUC_{0-8}**	**$AUC_{0-\infty}$**
Sem SC CD(*n=7*)	2472 ±735,6	0,9 ±0,53	1,1 ±0,22	7200 ±3093,2	7302 ±3071,3
Com SC CD (*n=14*)	4050 ±1369,5	0,8 ±0,43	2,5 ±0,43	17922 ±4375,7	19230 ±4625,5

Significância* (*p*)	0,005	NS	1E-07	7,4E-06	3,3E-06

Tabela 3C.

Tratamento Oral	**Sinemet CR** (100/25 mg)				
Tratamento SC	**Parâmetros PK**				
	C_{max}	**T_{max}**	**$T_{1/2}$**	**AUC_{0-8}**	**$AUC_{0-\infty}$**
Sem SC CD (*n=8*)	1691 ±556,2	0,9 ±0,52	1,2 ±0,19	4792 ±1190,8	4929 ±1196,6
Com SC CD (*n=15*)	2830 ±929,2	1,2 ±0,92	2,6 ±0,46	12688 ±3516,3	13505 ±3344,4
Significância* (*p*)	0,002	NS	3,2E-08	2,3E-06	3,6E-07

* Usando uma distribuição de cauda igual variação T-Test

Exemplo 10 - O Efeito da Administração Contínua Subcutânea de Carbidopa na Distribuição Cerebral de Levodopa e Dopamina em Camundongos

Neste experimento, o objetivo era determinar o efeito da administração contínua subcutânea de carbidopa (15 mg/kg/d) nos níveis de levodopa e dopamina no cérebro após a administração oral de levodopa/carbidopa (32/8 mg/kg TID) em camundongos.

Foi implantado subcutaneamente em camundongos bombas Alzet contendo solução Salina (Controle Negativo), Veículo ou Carbidopa. Um dia após a implantação LD/CD foi administrado por via oral q8h. O nível de levodopa e dopamina no cérebro foi determinado após a dose oral de 4a LD/CD. Os resultados mostraram que níveis de dopamina sete horas após a administração de LD oral eram significativamente maiores no cérebro de ratos administrados continuamente SC com carbidopa (Fig. 4A), concomitantemente com níveis mais elevados de plasma LD (Fig. 4B).

Exemplo 11 – Dose-Efeito da Administração Contínua Subcutânea de Carbidopa da Toxicidade Local e Perfil Farmacocinético do Levodopa e Carbidopa em Porcos

Neste experimento, o objetivo era determinar a dose-efeito de carbidopa administrada continuamente subcutaneamente em porcos em tolerância local e a farmacocinética do L-dopa.

Porcos pesando 30-35 kg foram administrados oralmente com Sinemet® (Merck & Co., 100/25 mg, LD/CD,), três vezes diariamente (q8h), ou Dopicar® (Teva) + Lodosyn® (Merck & Co., (125/25 mg LD/CD), duas vezes diariamente (q12h), com o veículo por via subcutânea contínuo, 2% ou 4% de carbidopa (0, 40

ou 80 mg/porco/d, respectivamente) por um período total de 24h. Amostras de sangue foram coletadas em pontos pré-determinados de tempo e níveis plasmáticos de L-dopa e carbidopa foram analisados através de LC-MS. Biópsias de pele foram coletados a partir dos locais de infusão imediatamente, 1 e 2 semanas após a administração e tolerância local foi avaliada por análise histológica em lâminas coradas H&E. nenhuma anormalidade histológica relacionada com o tratamento foi observada nos locais de infusão.

Nenhuma dose-efeito significante nos níveis plasmáticos de L-dopa foi observado enquanto soluções a 2 ou 4% de carbidopa foram co-administradas com Sinemet® (Figs. 5A-5B) ou Dopicar® + Lodosyn® (Figs. 6A-6B). Portanto, nas condições experimentais empregadas, foi sugerido que administração contínua subcutânea de 2% carbidopa, ou menos, pode ser suficiente para manter a inibição ideal de DDC (descarboxilase dopa) em suínos.

Exemplo 12 - Efeito da Administração Contínua Subcutânea de Carbidopa, com e sem da Administração Contínua Subcutânea de Entacapona, sobre a Farmacocinética da Levodopa em Porcos

Neste experimento, o objetivo era determinar os níveis plasmáticos de L-dopa, após a administração contínua subcutânea de carbidopa, com ou sem entacapona, concomitantemente com administração oral de L-dopa/carbidopa em porcos. Níveis plasmáticos de L-dopa foram medidos através de HPLC-ECD. Os resultados na Fig. 8 apresentaram que entacapona reduz com eficácia os níveis de 3-OMD (3-orto-metildopa) (8B), mas não estender ainda mais a farmacocinética da levodopa (8A), sugerindo que entacapona e/ou inibição da COMT interfere com carbidopa/DDC-dependente, ou outras vias metabólicas de LD.

Exemplo 13 – O Efeito da Administração contínua subcutânea de Benserazida sobre a farmacocinética de levodopa em porcos

Neste experimento, o objetivo era determinar os níveis plasmáticos de L-dopa, após a co-administração oral de L-dopa/Carbidopa com administração contínua subcutânea de outro inibidor DDC, benserazida. Níveis plasmáticos de L-dopa foram medidos através de HPLC-ECD.

Os resultados apresentaram que benserazida estendeu o perfil farmacocinético do LD, sugerindo que a inibição contínua de dopa-decarboxilase (DDC), por qualquer inibidor da DDC, aumenta a meia vida de eliminação da LD, como mostrado na Fig. 7.

Exemplo 14 – O Fornecimento Transdérmico de Carbidopa Propil Éster (CDPE) Através de Pele de Porco com Espessura Total em Ex- Vivo usando o Sistema de Distribuição Celular Franz.

Neste experimento, o objetivo era determinar o fornecimento transdérmico de carbidopa propil éster através de uma pele de espessura total suína, ex vivo utilizando o Sistema de Distribuição Celular Franz. Formulações em gel, contendo CDPE, foram preparadas. Amostras foram coletadas a partir da célula receptora nos tempos 0, 16, 19 e 22 horas após a aplicação da formulação na pele. A quantidade de compostos de CD no fluido das células receptoras foi determinado por um espectrofotômetro em280 nM. Os resultados apresentados na Fig. 9 demonstraram que o CDPE penetra a pele em de maneira dose-dependente intensificadora.

Exemplo 15 - O efeito de Administração Oral de Levodopa Arginina e Sais de Carbidopa Arginina no Perfil farmacocinético da Levodopa e Carbidopa

Neste experimento, o objetivo era determinar os farmacocinéticos de LD e CD administrados oralmente como sais de arginina, seja com revestimento entérico ou não. Os porcos eram administrados por via oral com 255/45 mg de sal de LD-arginina (LDs)/ sal de CD-arginina (CDs) para porcos com 30-35kg em cápsulas gelatinosas revestidas ou não revestidas (correspondendo a 100/25 LD/CD). Níveis plasmáticos de LD e CD foram medidos através de HPLC-ECD.

Os resultados nas Figs. 10A-10B apresentaram que LDs e CDs foram absorvidas mais rapidamente e de forma eficiente, em comparação com LD/CD (Sinemet®), e que a administração oral de revestimento entérico LDs/CDs estendeu o PK de plasma LD (10A) e CD (10B).

Exemplo 16 - O efeito inibidor de Carbidopa Ésteres na Atividade de Dopa-Decarboxilases (DDC) In Vitro

Neste experimento, o objetivo era determinar o efeito inibidor de carbidopa ésteres (CDEs) na atividade de dopa-decarboxilases. Enzimas DDC foram obtidas a partir de fígado suíno homogeneizado e sua atividade foi mensurada comparando as concentrações de LD com e sem carbidopa propil éster (CDPE). Preparação homogeneizada de fígado foi baseada no método descrito por Umezawa et al; (J. Antib. 1975, 28(12):947-52).

Todas as amostras foram separadas em colunas de alta pressão de cromatografia líquida e a identificação e concentração de L-Dopa e dopamina foram determinadas por análise HP UV-HPLC em 280nM.

Os resultados mostrados nas Figs. 11 e 12A-12B demonstram que CDPE inibe a decarboxilação de L-dopa para dopamina, em um modo semelhante à carbidopa e benserazida.

Enquanto modalidades específicas da invenção objeto têm foram discutidos, a especificação acima é ilustrativa e não restritiva. Muitas variações da invenção se tornarão aparentes para aqueles versados na técnica após a revisão desta especificação. Todo o escopo da invenção deve ser determinado em função das reivindicações, junto com seu escopo completo de equivalentes, e as especificações, juntamente com tais variações.

Salvo indicação em contrário, todos os números expressando quantidades de ingredientes, as condições de reação, e assim por diante usados na especificação e reivindicações devem ser entendidas como sendo modificados em todas as instâncias pelo termo "cerca de". Assim, salvo indicação em contrário, os parâmetros numéricos estabelecidos nesta especificação e reivindicações associadas são aproximações que podem variar de acordo com as propriedades desejadas procurando serem obtidas pelo presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, **caracterizada** pelo fato de que compreende arginina e carbidopa, em que a composição compreende cerca de 1% em peso de carbidopa ou cerca de 2% a cerca de 6%, em peso, de carbidopa;

em que a cardibopa e a arginina têm uma razão molar de cerca de 1:0,5 a cerca de 1:2,5;

em que a composição líquida tem um pH entre cerca de 6,5 e cerca de 9,5 a 25°C; e

em que a composição líquida é substancialmente estável a 25 °C, por 48 horas ou mais.

2. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a carbidopa e a arginina tem uma razão molar de cerca de 1:1 e cerca de 1:1,2.

3. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende, adicionalmente, levodopa.

4. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que a levodopa e a arginina tem uma razão molar entre cerca de 1:1,5 e cerca de 1:2,5.

5. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, **caracterizada** pelo fato de que as composições compreendem pelo menos 4%, em peso, de levodopa.

6. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, **caracterizada** pelo fato de que compreende 3% a cerca de 7%, em peso, de levodopa.

7. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende cerca de 2%, em peso, de carbidopa; em que a levodopa e a arginina têm uma razão molar de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5; e em que a composição líquida tem um pH de cerca de 8,5 a cerca de 9,5 a 25 °C.

8. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende cerca de 1%, em peso, de carbidopa; em que a levodopa e a arginina têm uma razão molar de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5; e em que a composição líquida tem um pH de cerca de 8,5 a cerca de 9,5 a 25 °C.

9. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende cerca

de 2% a cerca de 6%, em peso, de carbidopa, e em que a composição líquida tem um pH de cerca de 8,5 a cerca de 9,5 a 25 °C.

10. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende entre cerca de 2% e cerca de 6% em peso de carbidopa, e arginina, em que o pH da composição líquida é entre cerca de 8 e cerca de 9 a 25 °C; em que a carbidopa e a arginina tem uma razão molar entre cerca de 1:0,5 e cerca de 1:2,5; e a composição líquida é estável a 25 °C, por 48 horas ou mais.

11. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que compreende pelo menos cerca de 4%, em peso, de carbidopa.

12. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizada** pelo fato de que a carbidopa e a arginina têm uma razão molar de cerca de 1:1 a cerca de 1:1,2.

13. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que compreende pelo menos 4%, em peso, de levodopa.

14. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 9 ou 13, **caracterizada** pelo fato de que compreende pelo menos cerca de 6%, em peso, de levodopa.

15. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende carbidopa, levodopa e arginina, em que a levodopa e a arginina têm uma razão molar de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5, em que a composição líquida compreende cerca de 2%, em peso, de carbidopa, e em que o pH da composição líquida é cerca de 8,5 a cerca de 9,5, a 25 °C.

16. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende levodopa, arginina, e 1%, em peso, de cabidopa, em que a levodopa e a arginina têm uma razão molar de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5, e em que o pH da composição líquida é cerca de 8,5 a 9,5 a 25 °C.

17. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizada** pelo fato de que compreende, adicionalmente, um excipiente farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em N-metilpirrolidona, polivinilpirrolidona, propilenoglicol, um ou mais antioxidantes selecionados do grupo que consiste em N-acetilcisteína e ácido ascórbico, e suas combinações.

18. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer

uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizada** pelo fato de que adicionalmente compreende água.

19. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizada** pelo fato de que compreende, adicionalmente, entacapona ou tolcapona.

20. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizada** pelo fato de que a composição líquida não tem precipitação quando aquecida por 48 horas à temperatura ambiente.

21. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizada** pelo fato de que a composição líquida é estável por um período de 3 dias, 1 semana, 1 mês, ou mais à temperatura ambiente.

22. Composição líquida farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizada** pelo fato de que a composição é adequada para administração intravenosa ou intraduodenal.

23. Kit, **caracterizado** pelo fato de que compreende: a) uma primeira composição adequada para administração contínua compreendendo a composição líquida, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, e b) uma segunda composição adequada para administração oral compreendendo levodopa ou um sal ou um éster farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Kit, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que a referida primeira composição para a administração contínua é para administração transdérmica, intradérmica, subcutânea, intravenosa ou intraduodenal.

25. Kit, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que a administração contínua compreende usar uma bomba de infusão.

26. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **caracterizado** pelo fato de que a segunda composição compreende, adicionalmente, carbidopa, benserazida, entacapona, tolcapona, ou uma combinação dos mesmos.

27. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 26, **caracterizado** pelo fato de que a segunda composição compreende um sal farmaceuticamente aceitável de levodopa.

28. Kit, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que a segunda composição compreende um sal de arginina de levodopa.

29. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 28, **caracterizado** pelo fato de ser para o uso no tratamento de uma desordem neurológica selecionada a partir de: síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, doença de Huntington, síndrome semelhante à doença de Parkinson, paralisia

supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, ou esclerose lateral amiotrófica.

30. Kit, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de ser para o uso no tratamento de doença de Parkinson.

Fig. 1A

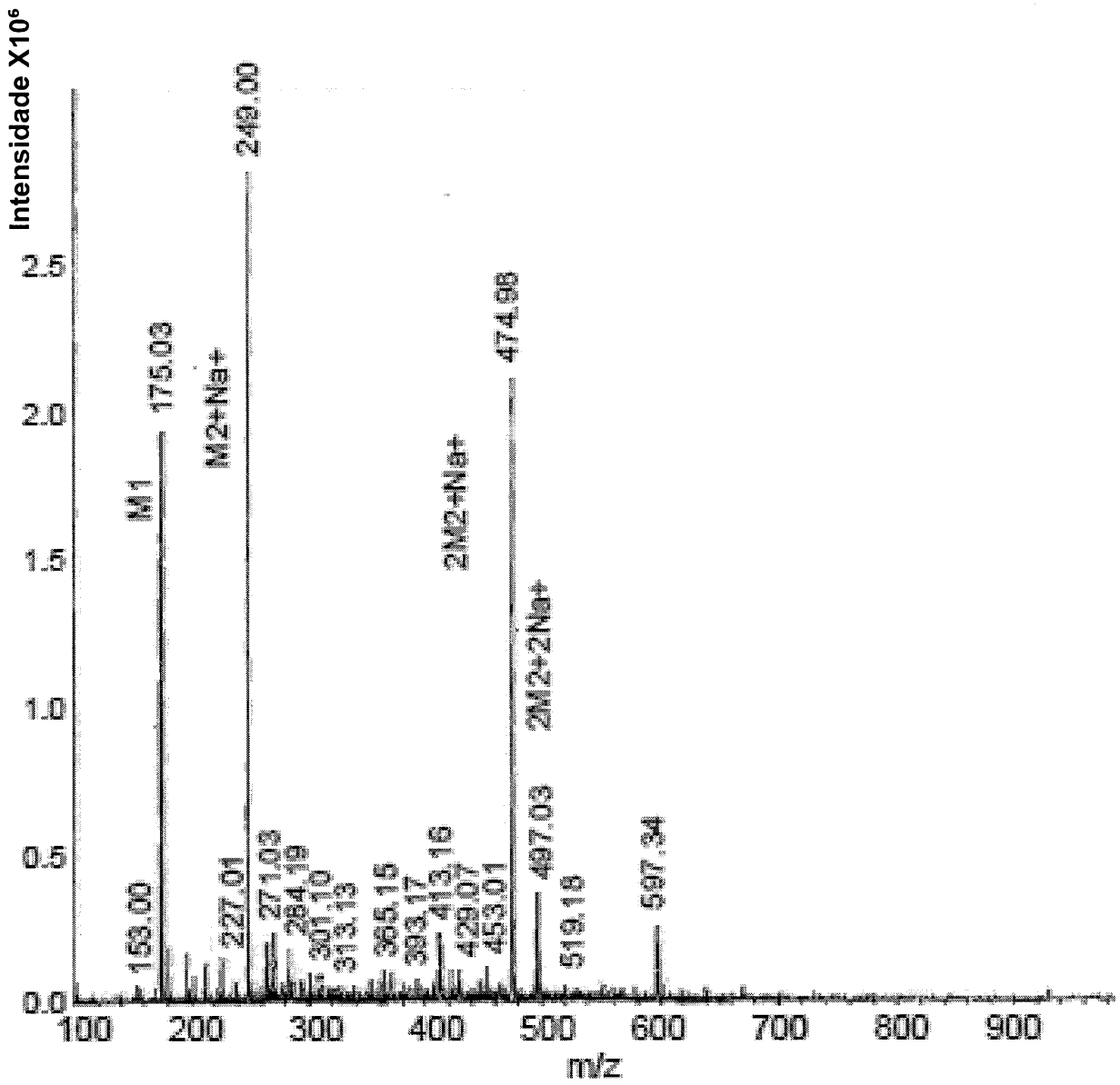

Intensidade X10⁶
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
m/z
153.00
M1
175.03
227.01
M2+Na+
249.00
271.03
284.19
301.10
313.13
365.15
393.17
413.16
2M2+Na+
429.07
453.01
474.98
2M2+2Na+
497.03
519.19
597.34

Fig. 1B

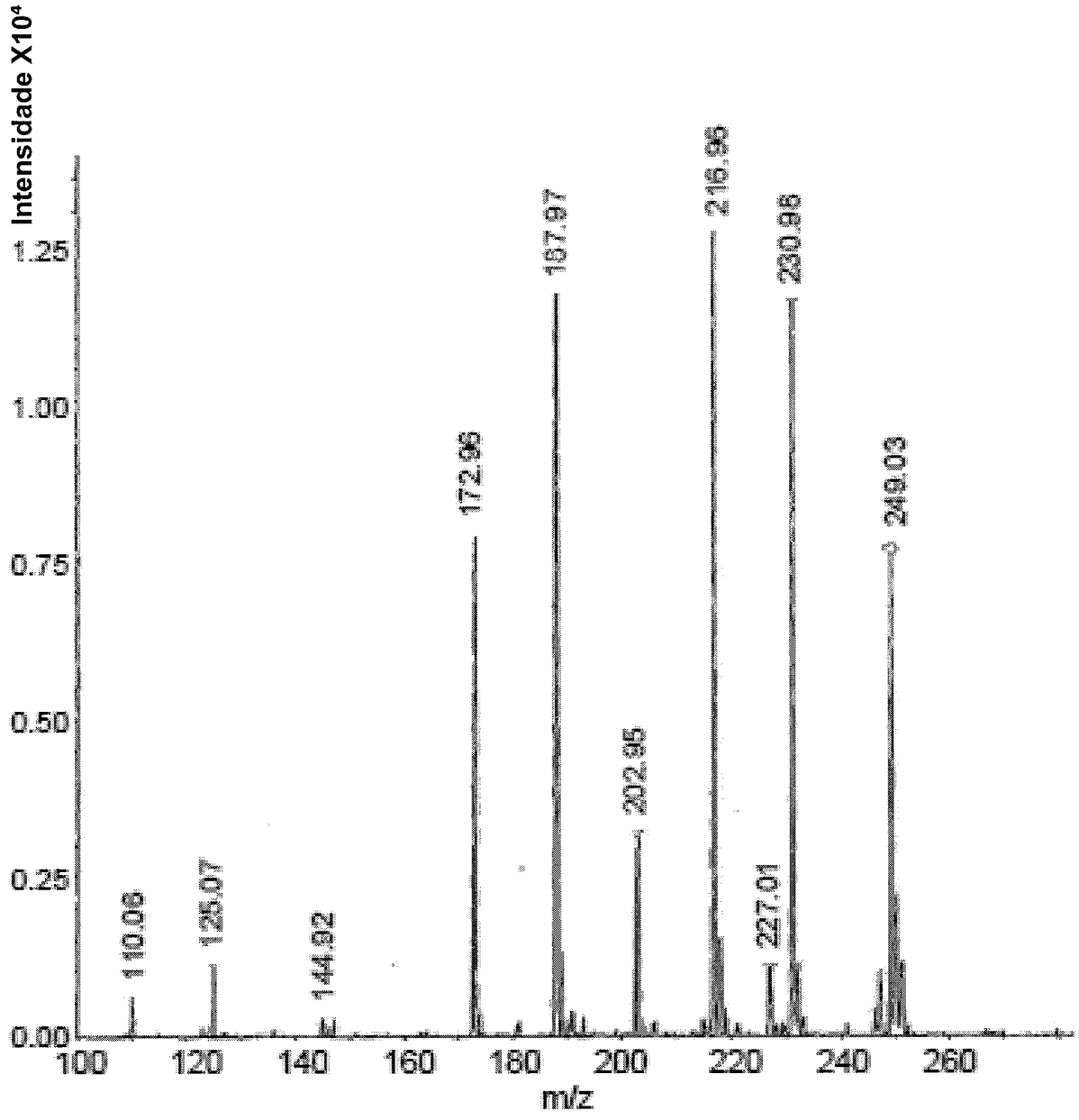

Intensidade X10⁴
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
110.06
125.07
144.92
172.99
187.97
202.95
216.99
227.01
230.98
249.03
100
120
140
160
180
200
220
240
260
m/z

Fig. 1C

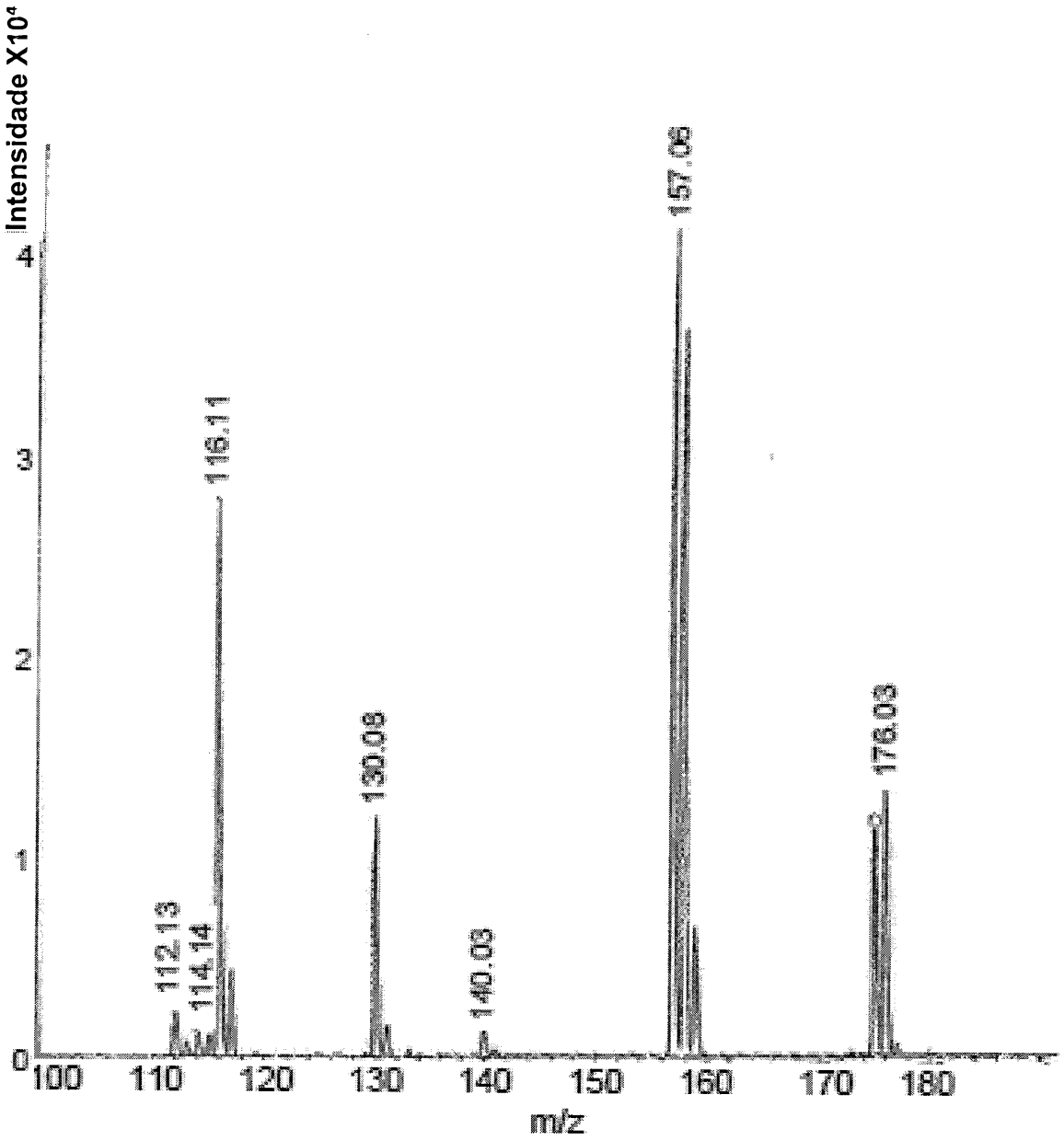

Intensidade X10⁴
4
3
2
1
0
112.13
114.14
116.11
130.09
140.03
157.06
176.03
100
110
120
130
140
150
160
170
180
m/z

Fig. 2A

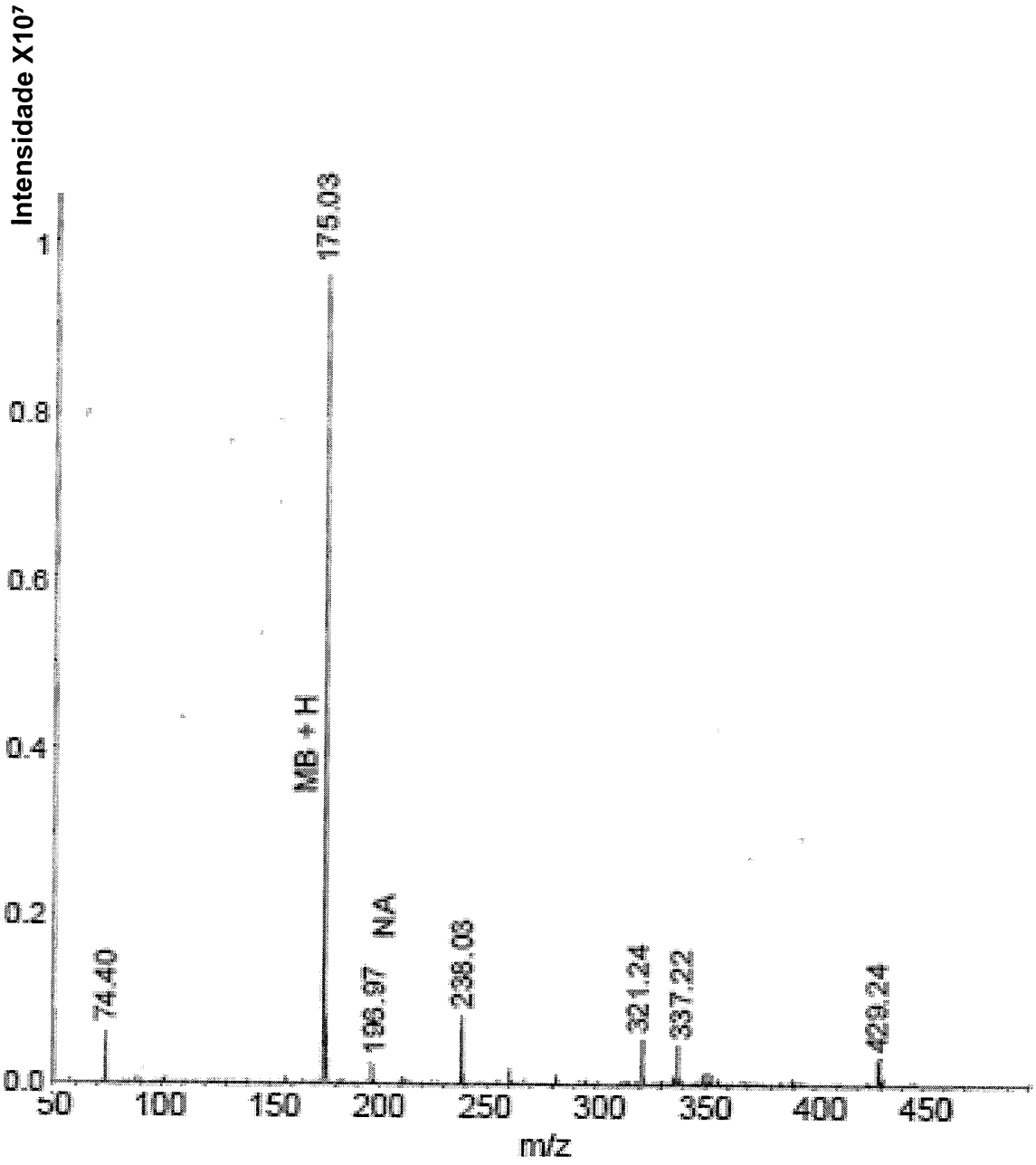

Intensidade X10⁷
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
175.03
MB + H
74.40
193.97
N.A
239.03
321.24
337.22
429.24
50
100
150
200
250
300
350
400
450
m/z

Fig. 2B

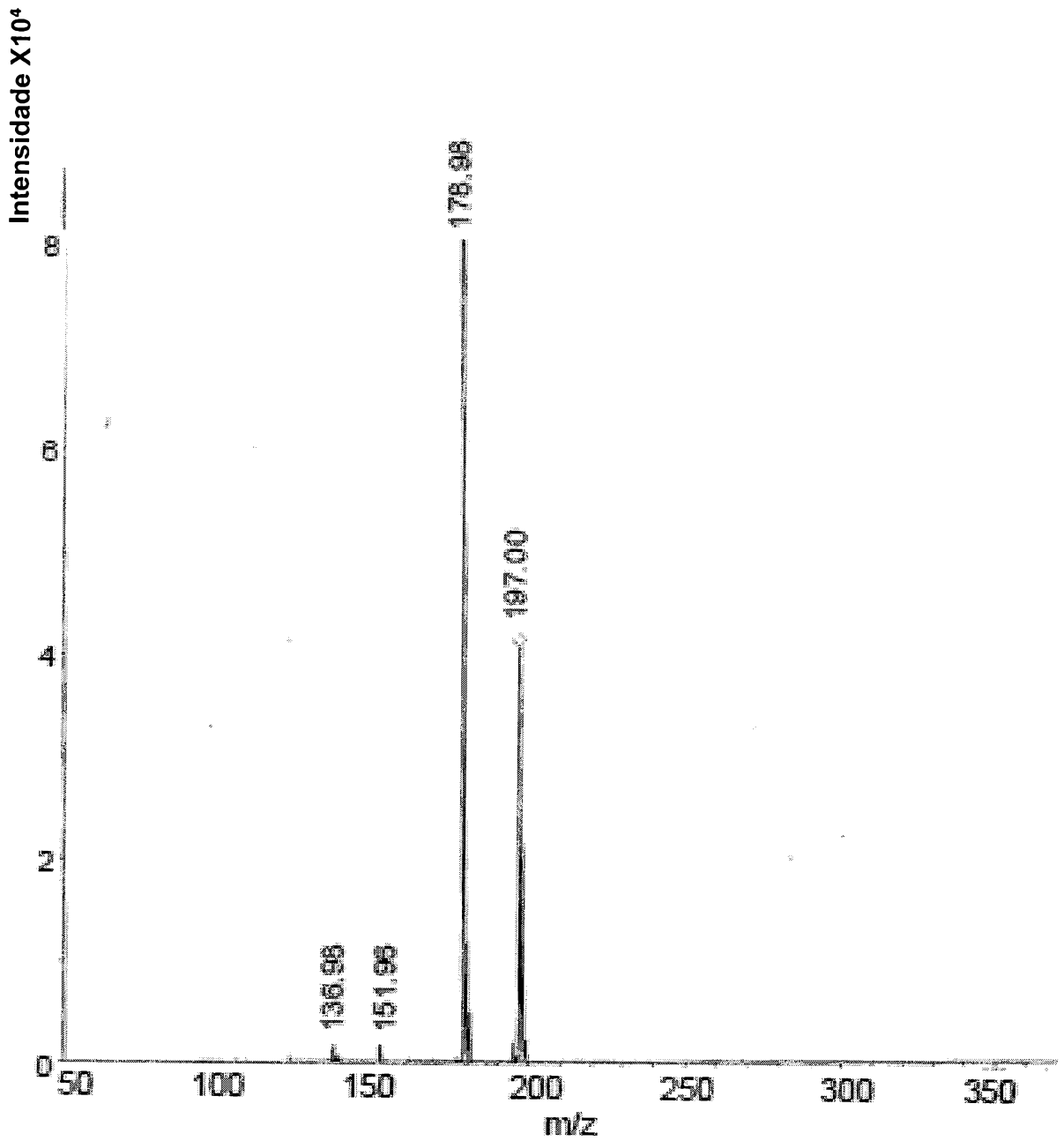

Intensidade X10⁴
8
6
4
2
0
178.98
197.00
136.98
151.98
50
100
150
200
250
300
350
m/z

Fig. 2C

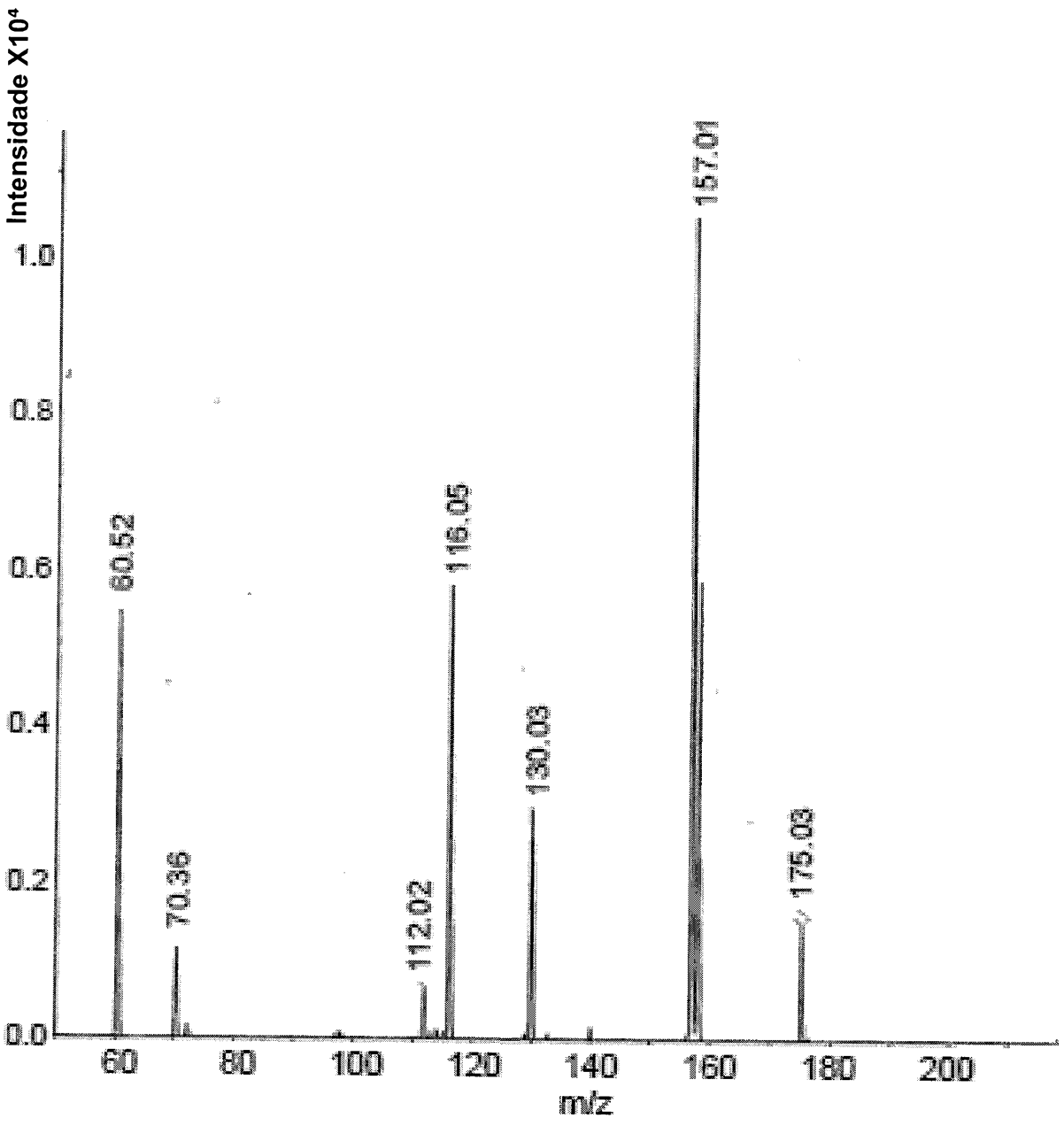

Intensidade X10⁴
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
80.52
70.36
112.02
116.05
130.03
157.01
175.03
60
80
100
120
140
160
180
200
m/z

Fig. 3A

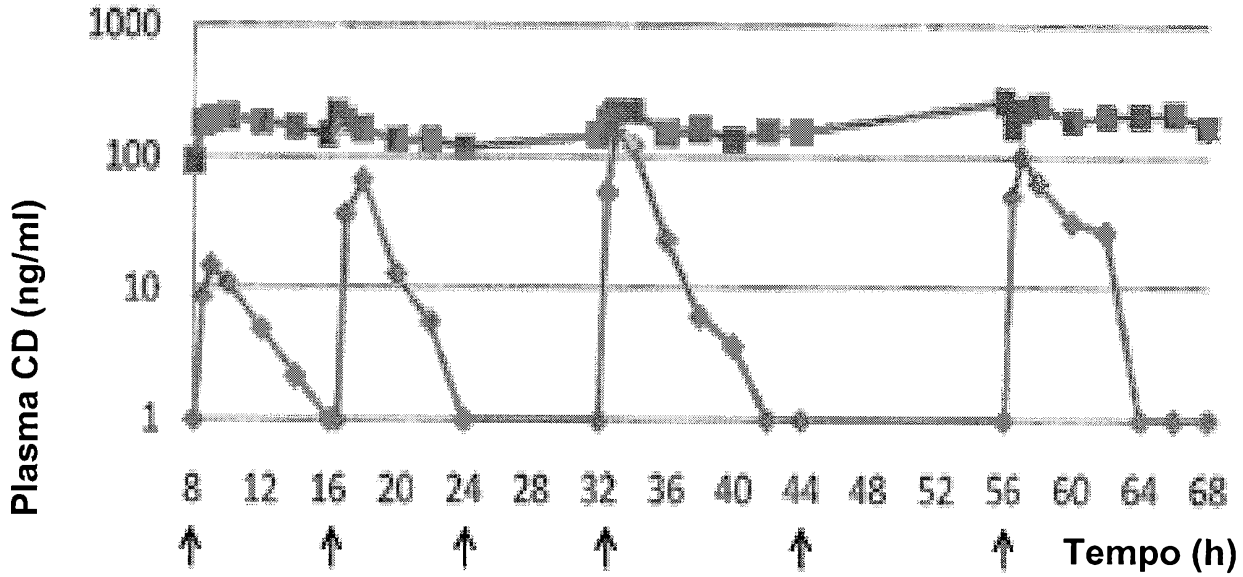

1000
100
10
1
Plasma CD (ng/ml)
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68
Tempo (h)

Fig. 3B

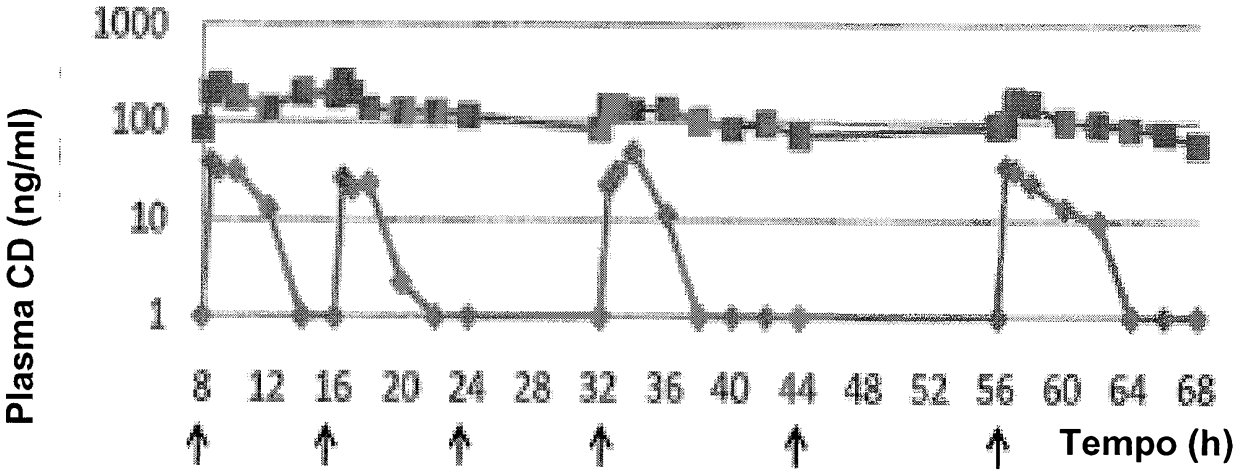

1000
100
10
1
Plasma CD (ng/ml)
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68
Tempo (h)

Fig. 3C

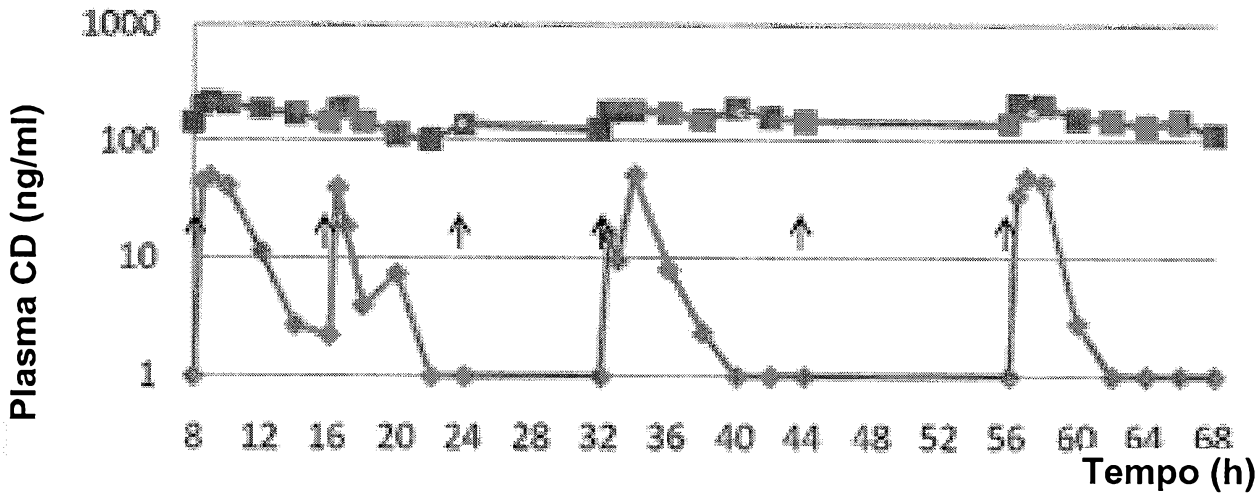

1000
100
10
1
Plasma CD (ng/ml)
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
60
64
68
Tempo (h)

Fig. 4A1

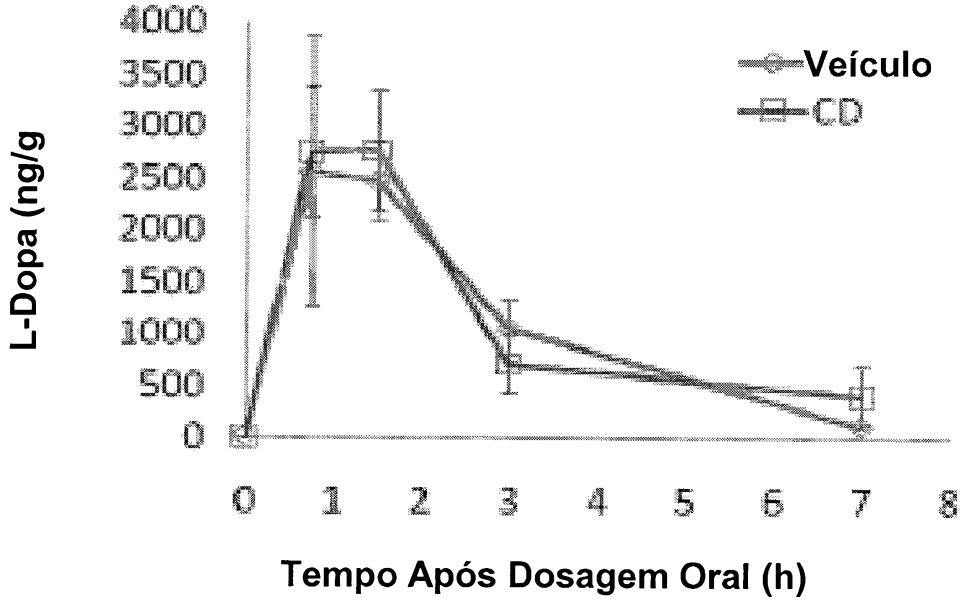


Fig. 4A2

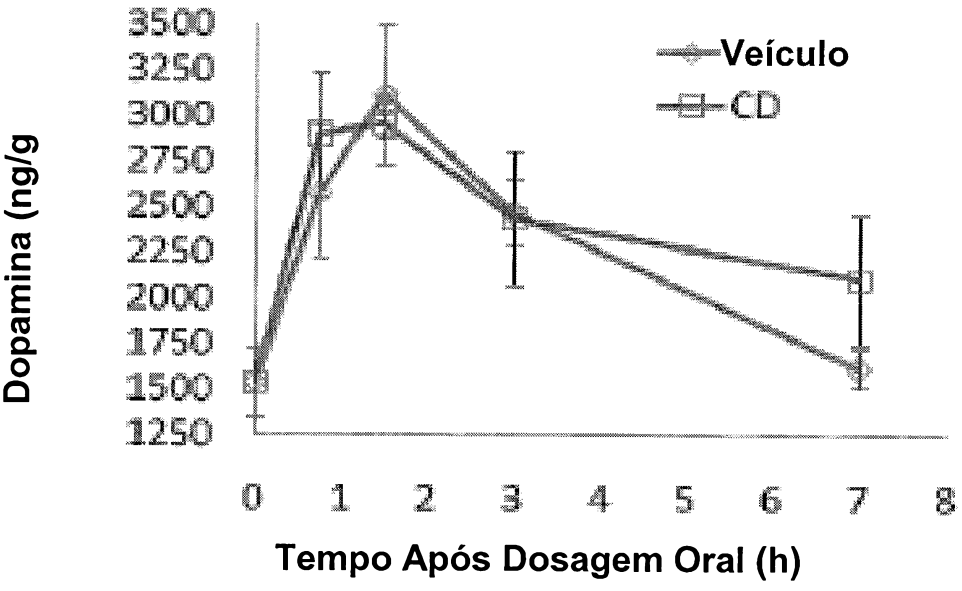


Fig. 4B1

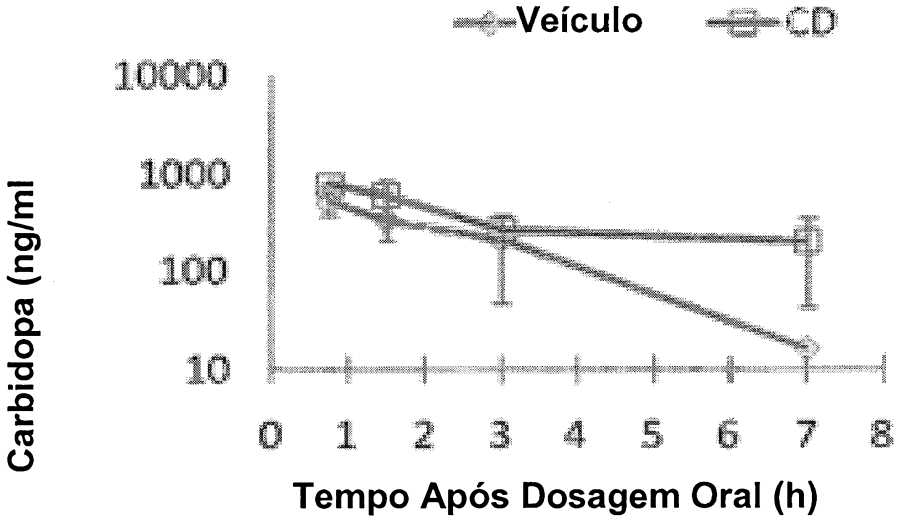


Fig. 4B2

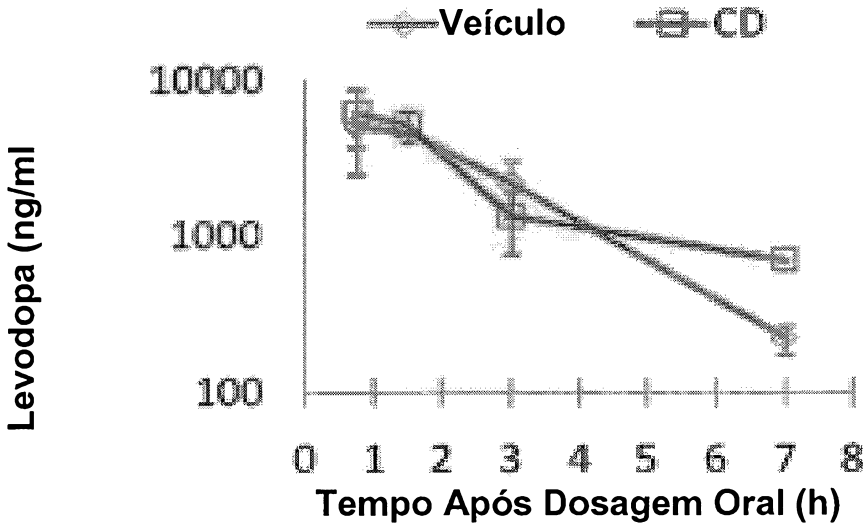


Fig. 5A

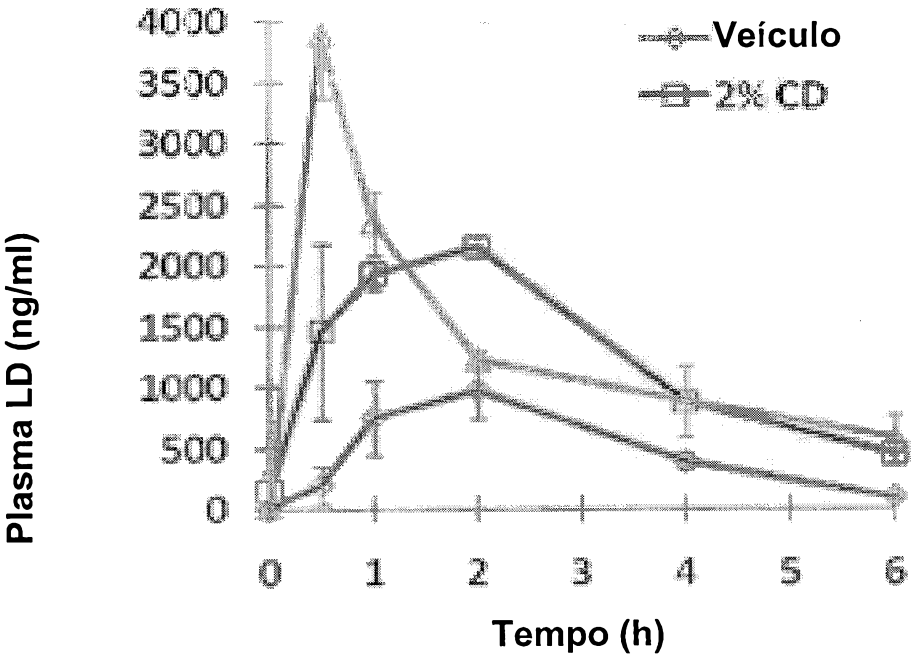

Veículo
2% CD
Plasma LD (ng/ml)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 1 2 3 4 5 6
Tempo (h)

Fig. 5B

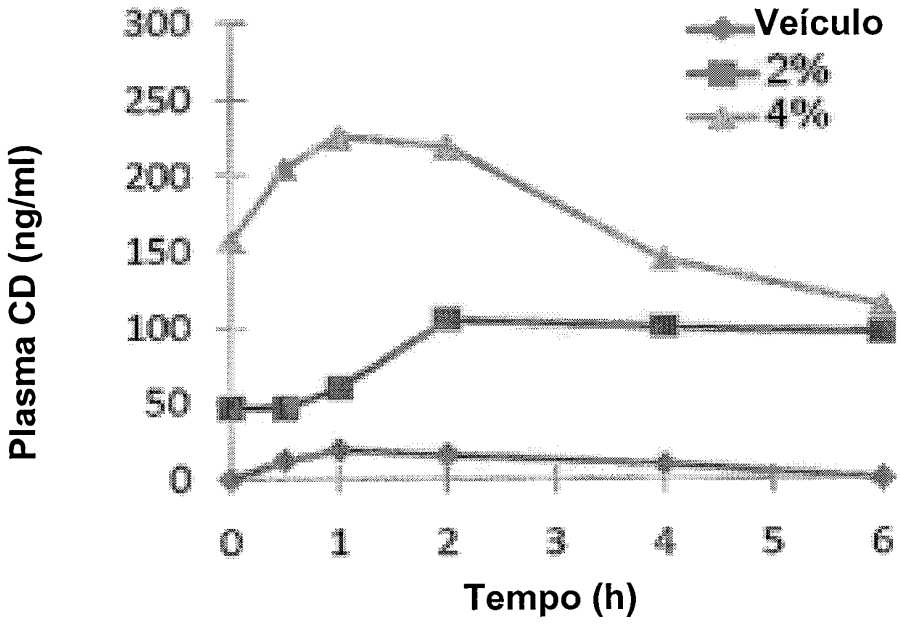

Veículo
2%
4%
Plasma CD (ng/ml)
300
250
200
150
100
50
0
0 1 2 3 4 5 6
Tempo (h)

Fig. 6A

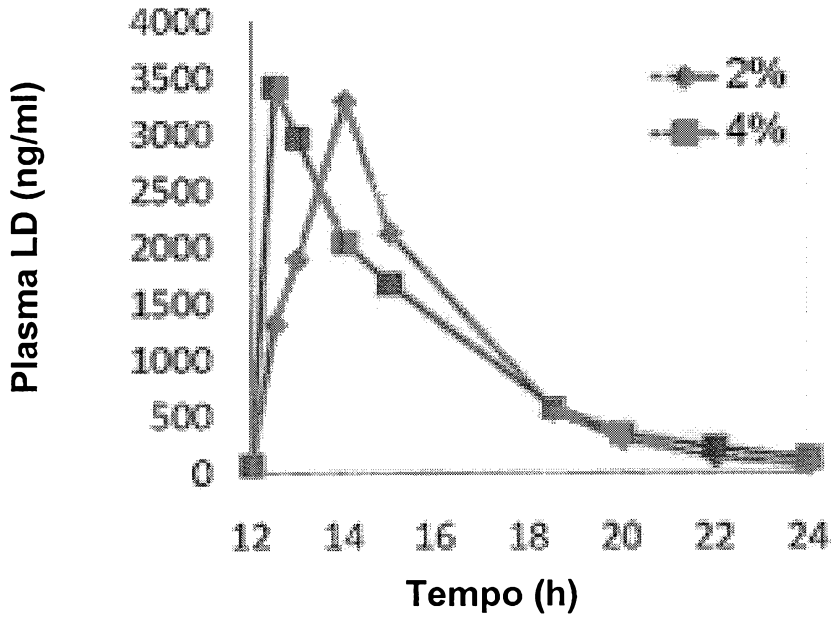

4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Plasma LD (ng/ml)
2%
4%
12
14
16
18
20
22
24
Tempo (h)

Fig. 6B

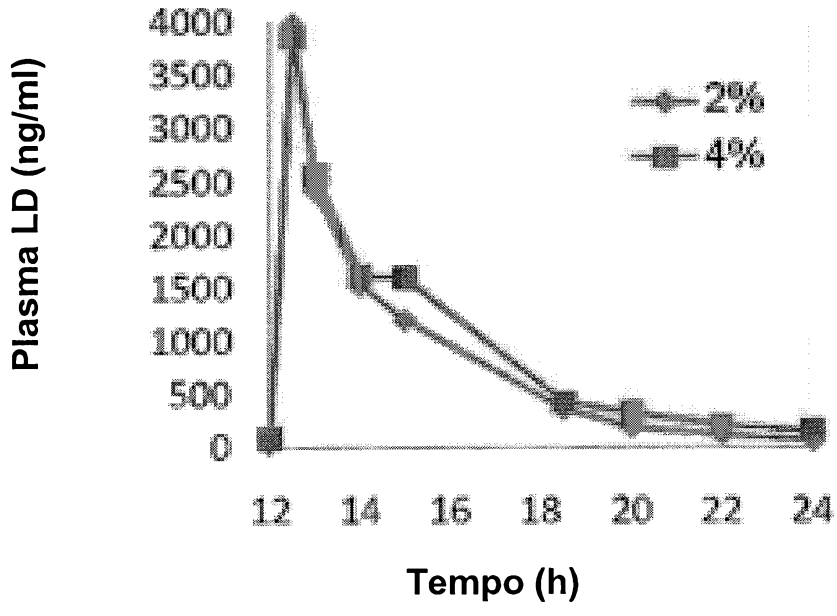

4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Plasma LD (ng/ml)
2%
4%
12
14
16
18
20
22
24
Tempo (h)

Fig. 7

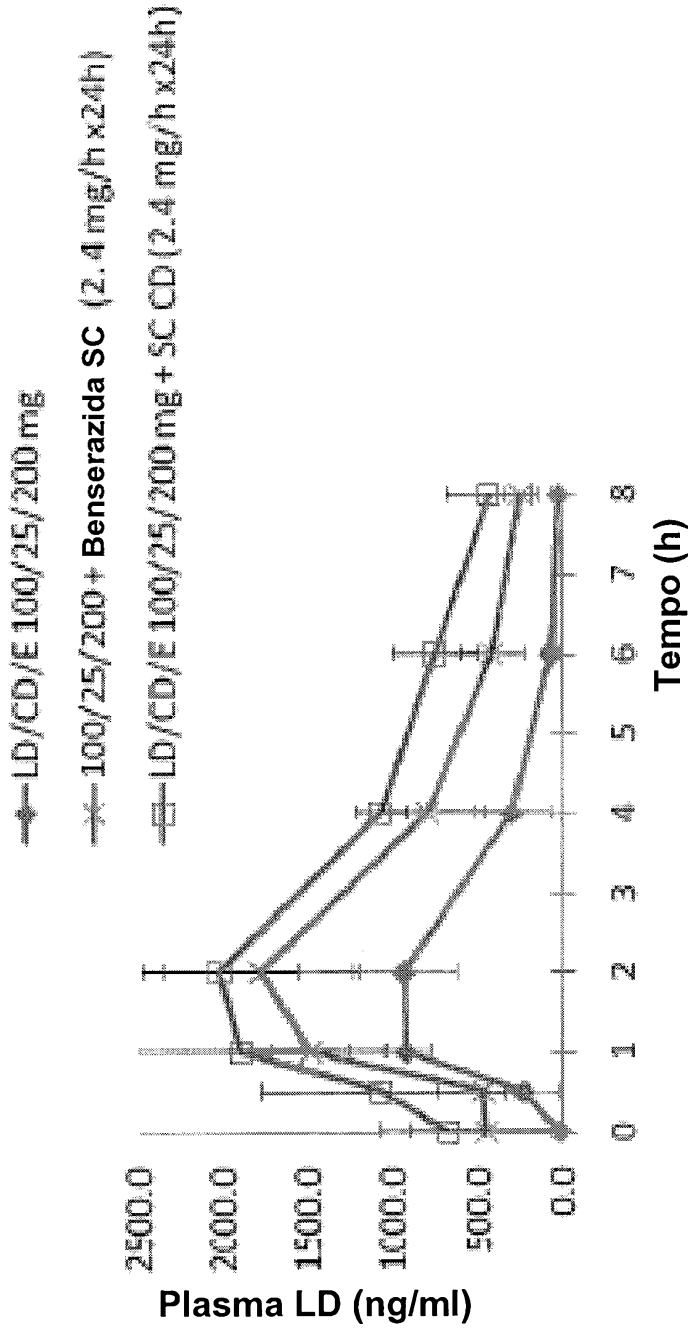

LD/CD/E 100/25/200 mg
100/25/200 + Benserazida SC (2.4 mg/h x24h)
LD/CD/E 100/25/200 mg + SC CD (2.4 mg/h x24h)
2500.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
Plasma LD (ng/ml)
0 1 2 3 4 5 6 7 8
Tempo (h)
12 14 16 18 20 22 24
Tempo (h)

Fig. 8A

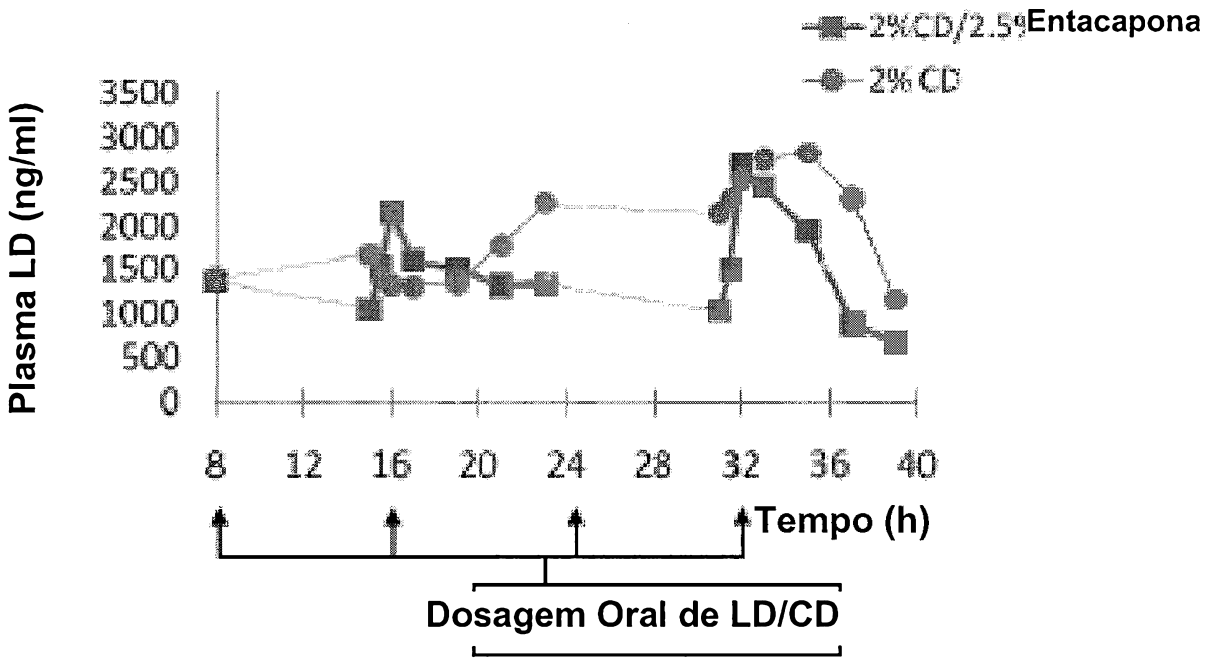

2%CD/2.5%Entacapona
2% CD
Plasma LD (ng/ml)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Tempo (h)
Dosagem Oral de LD/CD

Fig. 8B

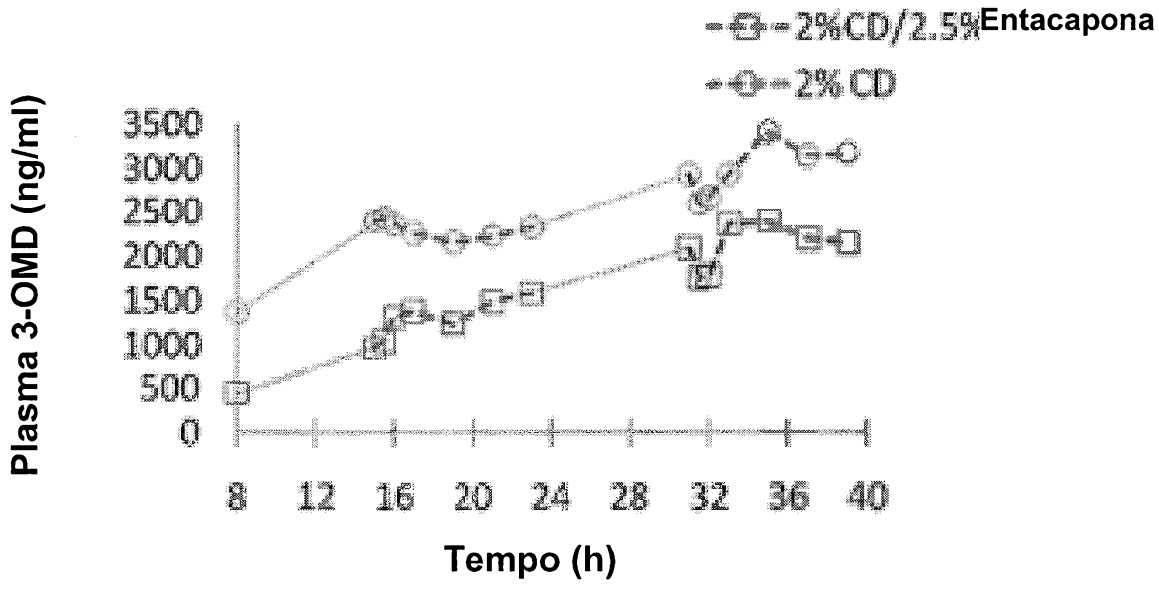

2%CD/2.5%Entacapona
2% CD
Plasma 3-OMD (ng/ml)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Tempo (h)

Fig. 9

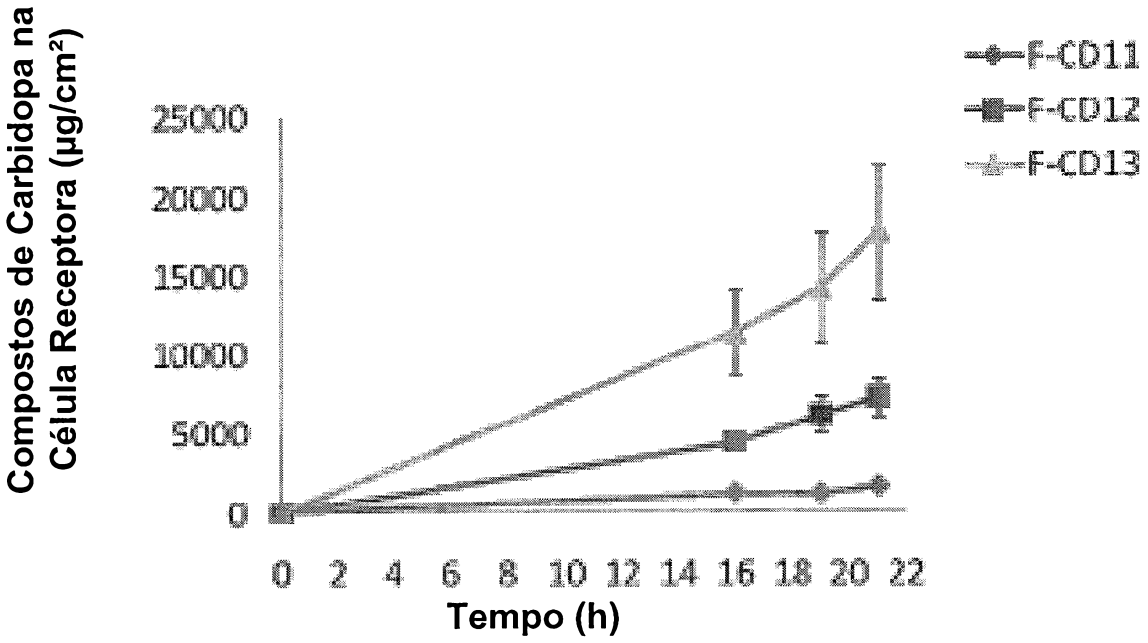

Compostos de Carbidopa na Célula Receptora (µg/cm²)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
Tempo (h)
F-CD11
F-CD12
F-CD13

Fig. 10A

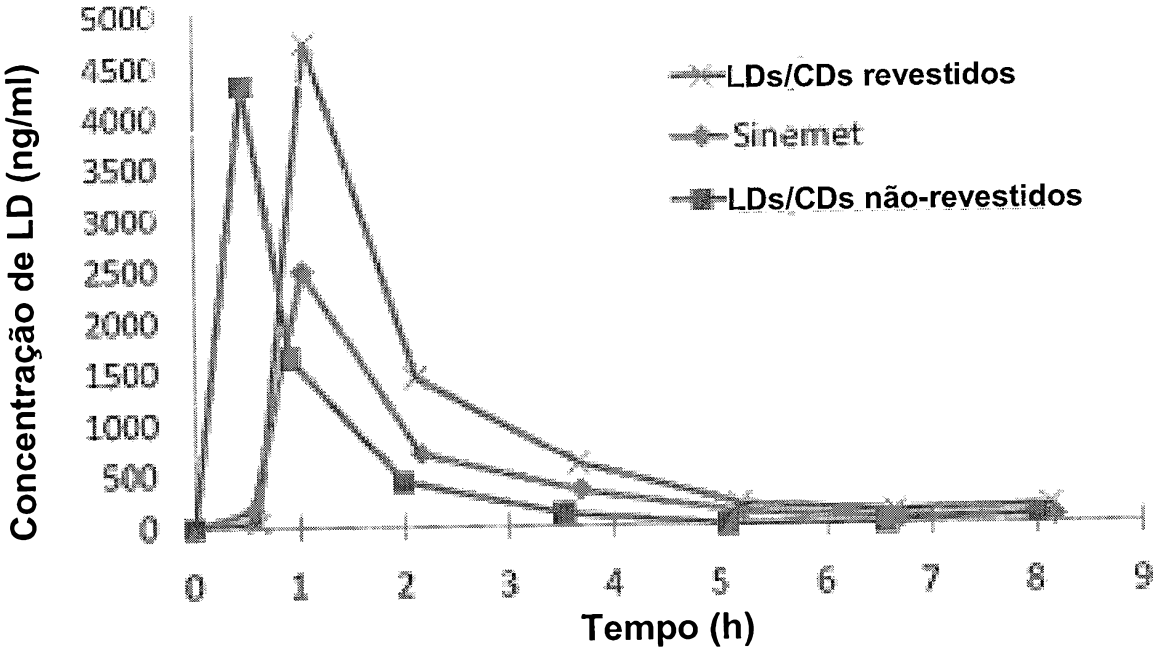


Fig. 10B

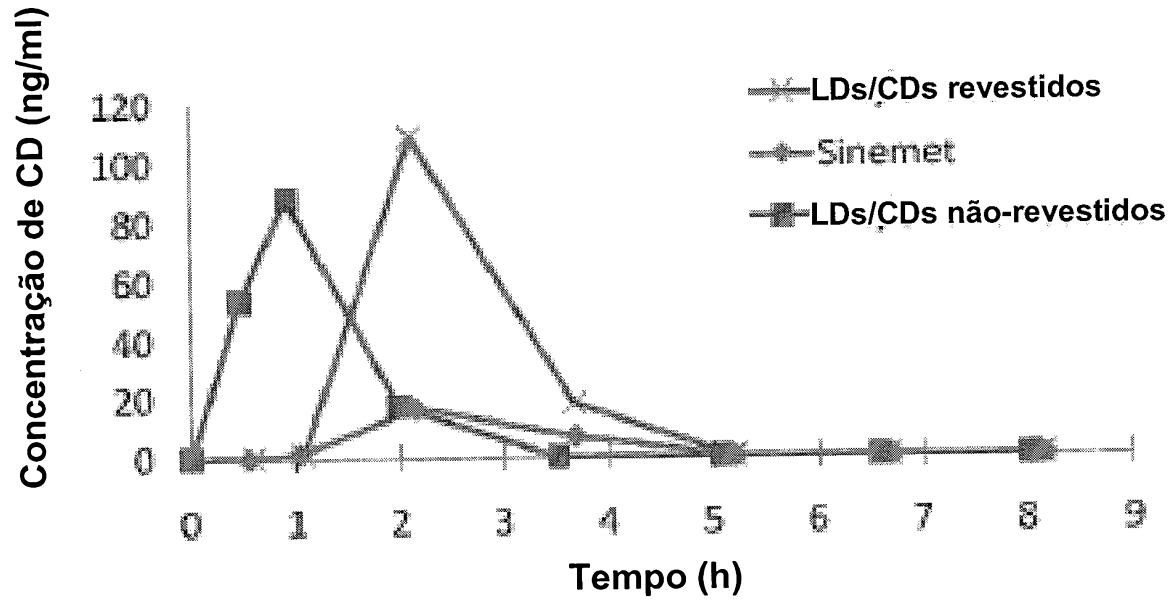


Fig. 11

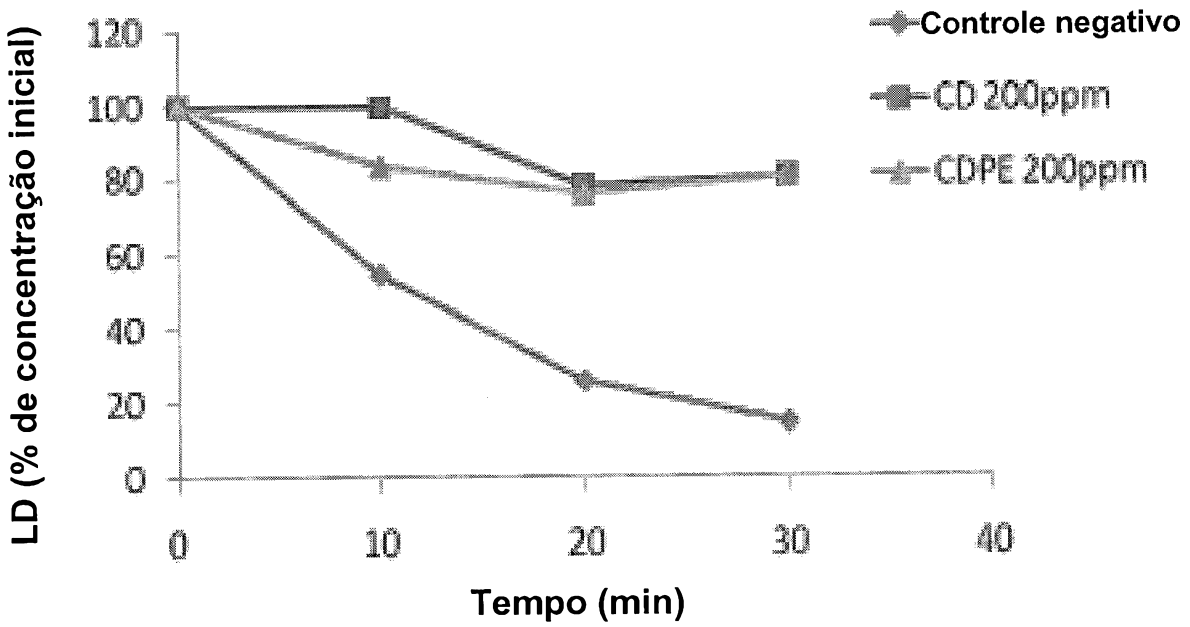

LD (% de concentração inicial)
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
Tempo (min)
Controle negativo
CD 200ppm
CDPE 200ppm

Fig. 12A

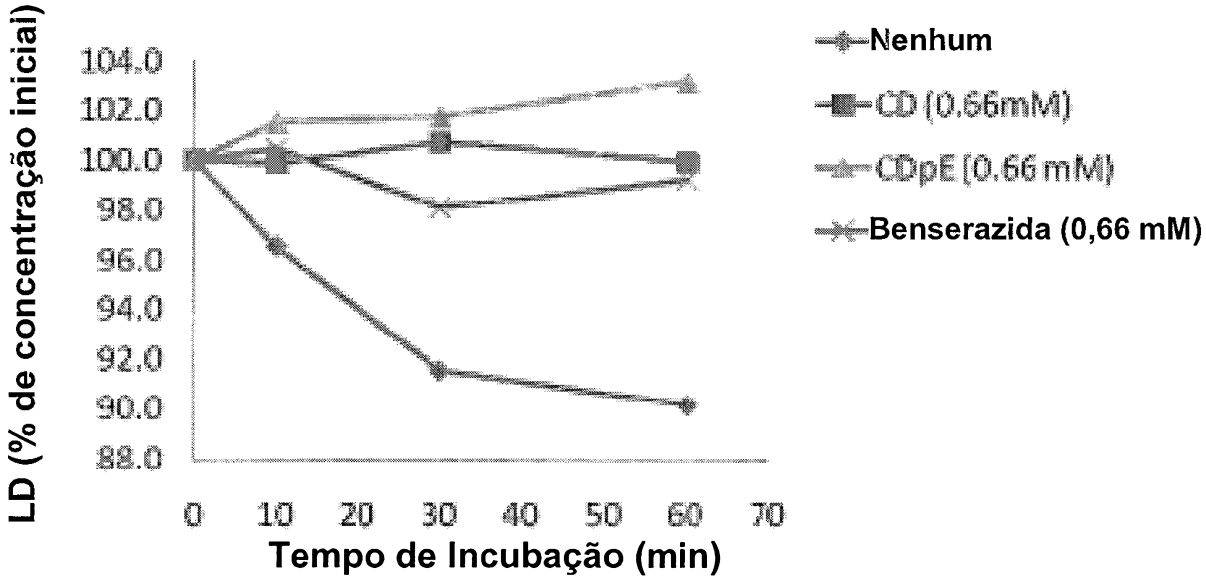


Fig. 12B

