República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0711882-1 A2**

BRPI0711882A2

(22) Data de Depósito: 31/05/2007
(43) Data da Publicação: 10/01/2012
(RPI 2140)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/00
A61K 31/192
A61K 31/198
A61K 45/06
A61P 25/16

(54) Título: ADMINISTRAÇÃO INTESTINAL DE LONGO TERMO DURANTE 24 HORAS DE LEVODOPA/CARBIDOPA

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2006 US 60/809,889

(73) Titular(es): Solvay Pharmaceuticals GMBH

(72) Inventor(es): Dag Nyholm, Mikael Tutschke-Saettler, Roger Bolsoey, Stefan Asberg

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007055275 de 31/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/138086de 06/12/2007

(57) Resumo: ADMINISTRAÇÃO INTESTINAL DE LONGO TERMO DURANTE 24 HORAS DE LEVODOPA/CARBIDOPA. A presente invenção refere-se a um método para o tratamento da Doença de Parkinson, compreendendo a administração intestinal a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbi- dopa continuamente durante um período superior a 16 horas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ADMINISTRAÇÃO INTESTINAL DE LONGO TERMO DURANTE 24 HORAS DE LEVODOPA/CARBIDOPA".**

Casos Relacionados

Este pedido reivindica a prioridade ao Pedido Provisório U.S. Nº de Série 60/809.889, depositado em 31 de maio de 2006, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade até à extensão permitida por lei.

Campo

A presente invenção refere-se à utilização de composições farmacêuticas compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa, para o tratamento da Doença de Parkinson ("PD").

Antecedentes

A Doença de Parkinson é um distúrbio progressivo; e continua a piorar. Por exemplo, à medida que a doença de Parkinson avança ("PD em estado avançado"), o movimento facial, o pestanejar, o sorriso espontâneo e a expressão tornam-se mais difíceis e as pessoas têm uma dificuldade aumentada de funcionamento independente.

A administração intestinal, por exemplo, duodenal e/ou jejunal (via ponto de acesso externo) de uma composição farmacêutica compreendendo levodopa/carbidopa, tal como a composição comercializada fora dos Estados Unidos, sob a marca registada Duodopa®, evoluiu em um tratamento alternativo em pacientes com PD. O duodopa é recomendado apenas para utilização no período diurno. Uma razão é que os médicos temem o desenvolvimento de tolerância.

O Duodopa® (gel intestinal de levodopa/carbidopa) pode ser útil para o tratamento de PD em estado avançado sensível ao levodopa, no qual o controle satisfatório de flutuações motoras incapacitantes graves e hiper-/discinesia não conseguem ser alcançados com as combinações disponíveis de produtos médicos para a doença de Parkinson. O Duodopa® é distribuído por administração direta (infusão) ao intestino delgado superior (duodeno ou jejuno) através da bomba portátil de Duodopa® da CADD-Legacy, controlada pelo paciente e requere a inserção de um tubo de acesso permanente na

parede abdominal, através de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG). Antes da inserção do tubo por PEG permanente, é recomendado para todos os pacientes, um teste positivo de resposta clínica ao Duodopa® administrado via um tubo nasoduodenal temporário.

Atualmente, a dose de Duodopa® pode ser administrada em três doses ajustadas individualmente: a dose do bolus da manhã, a dose de manutenção contínua e as doses do bolus extra. A dose do bolus da manhã é administrada através da bomba para alcançar rapidamente o nível de dose terapêutica (por exemplo, no período de 10-30 minutos). A dose total da manhã é, normalmente, de cerca de 5-10 mL, correspondendo a cerca de 100-200 mg de levodopa. A dose total da manhã não deverá exceder cerca de 15 mL (*e. g.*, cerca de 300 mg de levodopa). A dose de manutenção é ajustada em etapas de cerca de 2 mg/hora (0,1 mL/hora). A dose de manutenção contínua deverá ser mantida dentro de uma faixa de cerca de 1-10 mL/hora (por exemplo, de cerca de 20 – 200 mg de levodopa/hora) e é, normalmente, cerca de 2 – 6 mL/hora (por exemplo, cerca de 40-120 mg de levodopa/hora). A dose extra deverá ser ajustada individualmente, normalmente, cerca de 0,5-2,0 mL.

O cassete contendo Duodopa® deverá ser ligado à bomba portátil e o sistema conectado ao tubo nasoduodenal ou à porta transabdominal/tubo duodenal, para administração imediatamente antes da utilização, de acordo com as instruções indicadas no manual de instruções da bomba. Os cassetes de fármaco são apenas para utilização individual e não deverão ser utilizados durante mais do que um dia (até 16 horas) mesmo que reste algum produto medicinal. Um cassete aberto não deverá ser reutilizado. No final do tempo de armazenamento (isto é, após 16 horas em utilização, ou quando se aproxima a data de expiração), o gel poderá torna-se ligeiramente amarelo. Isto não influencia a concentração do fármaco ou o tratamento.

No entanto, porque a incapacidade noturna e perturbações do sono são problemas comuns para os pacientes com PD, em particular, PD em estado avançado, existe uma necessidade para um método de tratamento que possa aumentar o desempenho motor e melhorar o sono em pacien-

tes com PD, em particular, PD em estado avançado, sem desenvolvimento de tolerância clinicamente relevante ou efeitos secundários.

Sumário da Descrição

Em uma modalidade, a presente descrição proporciona composições farmacêuticas na forma de géis intestinais compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa, para o tratamento de PD, que são administradas continuamente durante um período superior a 16 horas por dia e até 24 horas por dia.

Em outra modalidade, a presente descrição proporciona um método para tratar PD, compreendendo a administração intestinal (por exemplo, no duodeno ou jejuno) a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa de um modo contínuo, durante um período de 24 horas.

Em outra modalidade, a presente descrição proporciona um método para tratar PD, compreendendo a administração intestinal a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa de um modo contínuo, durante um período de longo termo ou mais do que um dia.

Breve Descrição das Figuras

A figura 1 é um gráfico linear representando as necessidades de dose de levodopa/carbidopa ao longo do tempo, de cinco pacientes.

A figura 2 é um gráfico de barras representando a classificação na escala de sono de PD ao longo do tempo de um paciente.

Descrição Detalhada

Embora a presente invenção possa ser realizada de várias formas, a descrição abaixo, das várias modalidades, é efetuada com a compreensão de que a presente descrição é para ser considerada como um exemplo da invenção e não tem como intenção, limitar as modalidades específicas ilustradas.

A utilização de valores numéricos nas várias faixas

especificadas neste pedido, a não ser que seja expressamente indicado o contrário, são referidas como aproximações, embora os valores mínimo e máximo dentro das faixas referidas sejam ambos precedidos pelas palavras "cerca de". Deste modo, podem ser utilizadas ligeiras variações acima ou abaixo das faixas referidas, de modo a alcançar substancialmente os mesmos resultados como valores dentro das faixas. Como aqui utilizado, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando se referem a um valor numérico, deverão ter os seus significados lineares e comuns para um versado na técnica das ciências farmacêuticas ou na técnica relevante para a faixa ou elemento em questão. A quantidade de alargamento a partir dos limites numéricos estritos depende de vários fatores. Por exemplo, alguns dos fatores a serem considerados podem incluir a capacidade crítica do elemento e/ou o efeito que uma determinada quantidade de variação terá no desempenho do assunto em questão reivindicado, bem como outras considerações conhecidas para os versados na técnica. Assim, de um modo geral, "cerca de" ou "aproximadamente" ampliam o valor numérico. Por exemplo, em alguns casos, "cerca de" ou "aproximadamente" podem significar ± 5% ou ± 10% ou ± 20% ou ± 30%, dependendo da tecnologia relevante. A descrição das faixas é também entendida como uma faixa contínua incluindo cada valor entre os valores minímo e máximo referidos.

É para ser entendido que quaisquer faixas, proporções e faixas de proporções que podem ser formadas através de quaisquer números ou dados aqui apresentados, representam outras formas de modalidade da presente invenção. Isto inclui faixas que podem ser formadas que incluem ou não um limite superior e/ou inferior finito. Conseqüentemente, o versado na técnica irá apreciar que tais proporções, faixas e valores são inequivocamente derivados dos dados aqui apresentados.

Como aqui utilizado, o termo "melhorar", deverá apresentar o seu significado linear ou comum para um versado na técnica de ciências médicas ou farmacêuticas. Além disso, "melhorar" deverá significar também melhoria dos efeitos da PD ou diminuição ou atenuação de um efeito secundário da PD.

Como aqui utilizado, o termo "reduzir" ou "redução" deverá ter os seus significados lineares ou comuns para um versado na técnica de ciências médicas ou farmacêuticas. Além disso, "reduzir" deverá significar diminuir ou atenuar o número de ocorrências, a duração ou a intensidade de um efeito secundário da PD, tal como discinesias ou alucinações.

Como aqui utilizado, o termo "tratar" e "tratamento" deverão ter os seus significados lineares ou comuns para um versado na técnica de ciências médicas ou farmacêuticas. Além disso, "tratar" e "tratamento" deverão significar a melhoria da qualidade de vida ou redução dos sintomas da PD.

Como aqui utilizado, os termos "dose," "unidade de dose" e/ou "unidade de dosagem" referem-se a uma porção de uma composição farmacêutica que contém uma quantidade de um agente terapêutico adequado, para uma administração única, para proporcionar um efeito terapêutico. Tais unidades de dosagem podem ser administradas continuamente, uma até algumas vezes (por exemplo, 1 até cerca de 4) por dia ou quantas vezes necessárias para induzir uma resposta terapêutica. Pode ser selecionada uma forma de dosagem particular para proporcionar qualquer freqüência de administração desejada de modo a alcançar uma dose diária específica. Tipicamente, uma dose unitária contínua, uma unidade de dosagem ou algumas (por exemplo, até cerca de 4) doses unitárias, proporcionam uma quantidade suficiente do fármaco ativo para resultar na resposta ou efeito desejado.

Como aqui utilizado, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade terapeuticamente e/ou profilaticamente eficaz", refere-se a uma quantidade de composto ou agente que é suficiente para induzir a resposta terapêutica e/ou profilática desejada, consoante o contexto de tratamento particular possa necessitar.

Será entendido que uma quantidade terapeuticamente e/ou profilaticamente de um fármaco para um paciente está dependente *inter alia* do peso corporal do paciente. Aqui, um "paciente" ao qual pode ser administrado um agente terapêutico ou sua composição, inclui um ser humano de am-

bos os sexos e qualquer idade e, inclui também qualquer animal não-humano, particularmente, um animal doméstico ou de companhia, de um modo ilustrativo, um gato, um cão ou um cavalo.

Sob a presente invenção, um gel contendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa é administrado via administração intestinal. O gel pode ser administrado (ou "administrado por infusão") diretamente no intestino, por exemplo, duodeno ou jejuno, através de um tubo permanente via gastrostomia endoscópica percutânea, com um tubo transabdominal externo e um tubo intestinal interno. Em outra forma de modalidade, o gel pode ser administrado via uma gastrojejunostomia radiológica. O gel pode também ser administrado via um tubo nasoduodenal temporário que é inserido inicialmente no paciente para determinar se o paciente responde favoravelmente ao método de tratamento da presente invenção, antes de ser inserido o tubo permanente.

Em uma outra modalidade da presente invenção, o gel é administrado com uma bomba portátil, tal como a bomba comercializada sob a marca registrada, bomba Duodopa® da CADD-Legacy. Especificamente, o gel está contido em uma cassete, em uma bolsa ou em um frasco que está ligado à bomba, para criar um sistema de distribuição. O sistema de distribuição é depois ligado ao tubo nasoduodenal, a porta transabdominal, o tubo duodenal ou o tubo jejuno, para administração intestinal.

Em outra modalidade, é descrito um método para o tratamento de PD, compreendendo a administração intestinal, a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa, continuamente, durante um período superior a 16 horas por dia.

Adicionalmente, é descrito um método de redução do distúrbio do sono em um paciente com PD, compreendendo a administração intestinal, a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa continuamente durante um período superior a 16 horas por dia.

Ainda em outra modalidade, é proporcionado um método para melhorar o desempenho motor em um paciente com PD, compreendendo a administração intestinal, a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa continuamente durante um período superior a 16 horas por dia.

Em uma modalidade, é descrito um método de redução de incapacidades noturnas em um paciente com PD, compreendendo a administração intestinal, a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa continuamente durante um período superior a 16 horas por dia.

Conseqüentemente, todas as composições da presente descrição podem ser administradas continuamente durante um período de cerca de 17 horas, cerca de 18 horas, cerca de 19 horas, cerca de 20 horas, cerca de 21 horas, cerca de 22 horas, cerca de 23 horas ou cerca de 24 horas. Além disso, as composições podem ser administradas continuamente, durante um período de cerca de 26 horas, cerca de 28 horas, cerca de 30 horas, cerca de 32 horas, cerca de 34 horas, cerca de 36 horas, cerca de 38 horas, cerca de 40 horas, cerca de 42 horas, cerca de 44 horas, cerca de 46 horas, cerca de 48 horas ou mais.

Além disso, a presente descrição refere-se ao tratamento de pacientes utilizando uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa na forma de partículas suspensas em um transportador aquoso, as partículas apresentando um tamanho máximo de partícula não superior a cerca de 80 μm e esse referido transportador com uma viscosidade de, pelo menos, 300 mPas, a uma taxa de cisalhamento moderada. Em uma modalidade, as partículas são micronizadas. A micronização e a análise de distribuição do tamanho de partícula são efetuadas por Micron Technologies Reino Unido. As partículas podem ser caracterizadas por um valor D90 de cerca de 20 μm ou inferior. Tais partículas podem também ser caracterizadas por um valor de D50 de cerca de 5 μm ou inferior. Em outra modali-

dade, o tamanho máximo de partícula não excede cerca de 70 µm, cerca de 60 µm, cerca de 50 µm, cerca de 40 µm ou cerca de 30 µm. Ainda em outra modalidade, o transportador apresenta uma viscosidade de cerca de 350 mPas, cerca de 400 mPas, cerca de 450 mPas, cerca de 500 mPas, cerca de 550 mPas ou cerca de 600 mPas, a uma taxa de cisalhamento moderada.

Tal composição pode ser formulada, tal que a proporção em peso de levodopa e carbidopa varie de cerca de 10:1 a cerca de 1:1 ou de cerca de 5:1 a cerca de 2:1, ou de cerca de 4,5:1 a cerca de 3,5:1, ou em que a proporção em peso seja de cerca de 4:1.

Em outra modalidade, a dose de gel de levodopa e/ou carbidopa é ajustada de modo a otimizar a resposta clínica alcançada por um paciente, o que significa maximizar o tempo "ON" funcional durante o dia ao minimizar o número e duração de episódios de tempo "OFF",(isto é, bradicinesia) e minimizar o tempo "ON" com discinesia incapacitante.

Ainda em outra modalidade, os pacientes com PD a quem foi administrado o gel de levodopa e, opcionalmente, carbidopa de um modo contínuo, durante 24 horas, sofrem um aumento na qualidade do sono.

Sob uma modalidade da presente invenção, o gel de levodopa e, opcionalmente, carbidopa é administrado como uma monoterapia. Em outra modalidade, o gel de levodopa e, opcionalmente, carbidopa é administrado simultaneamente com outros produtos medicinais utilizados no tratamento de PD.

Em uma modalidade, a dose de levodopa recebida por um paciente, de acordo com os métodos da presente invenção, pode ser, por exemplo, cerca de 20 a cerca de 5000 mg, cerca de 20 mg a cerca de 4000 mg, cerca de 20 mg a cerca de 3000 mg, cerca de 20 mg a cerca de 2000 mg ou cerca de 20 mg a cerca de 1000 mg por dia. Por exemplo, um paciente, de acordo com os métodos da presente invenção, pode receber cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490,

500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 1490, 1500, 1510, 1520, 1530, 1540, 1550, 1560, 1570, 1580, 1590, 1600, 1610, 1620, 1630, 1640, 1650, 1660, 1670, 1680, 1690, 1700, 1710, 1720, 1730, 1740, 1750, 1760, 1770, 1780, 1790, 1800, 1810, 1820, 1830, 1840, 1850, 1860, 1870, 1880, 1890, 1900, 1910, 1920, 1930, 1940, 1950, 1960, 1970, 1980, 1990, 2000, 2010, 2020, 2030, 2040, 2050, 2060, 2070, 2080, 2090, 2100, 2110, 2120, 2130, 2140, 2150, 2160, 2170, 2180, 2190, 2200, 2210, 2220, 2230, 2240, 2250, 2260, 2270, 2280, 2290, 2300, 2310, 2320, 2330, 2340, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2400, 2410, 2420, 2430, 2440, 2450, 2460, 2470, 2480, 2490, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 ou 5000 mg de levodopa por dia.

Em outra modalidade, a dose de carbidopa recebida por um paciente, de acordo com os métodos da presente invenção, pode ser, por exemplo, 0 a cerca de 625 mg, 0 mg a cerca de 500 mg, 0 mg a cerca de 375 mg, 0 mg a cerca de 250 mg ou 0 mg a cerca de 125 mg por dia. Por exemplo, um paciente, de acordo com os métodos da presente invenção, pode receber cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160,

1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240 ou 1250 mg de carbidopa por dia.

Em outra modalidade, a presente invenção compreende uma composição farmacêutica que é um gel compreendendo levodopa e carbidopa em uma proporção de 4 para 1. Em uma modalidade, a formulação (Duodopa®) compreende os seguintes ingredientes (p/p):

Levodopa a 2,0%

Monoidrato de carbidopa a 0,5%

Carmelose sódica a 2,92%

q.b. para 100% com água purificada

Em outra modalidade, a administração intestinal contínua de uma composição farmacêutica compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa, reduz as fluctuações motoras e aumenta o tempo "on" para pacientes com PD em estado avançado, que receberam previamente tratamento em comprimidos com inibidor de descarboxilase/levodopa. As flutuações motoras e hiper-/discinesias são reduzidas pela presente invenção devido ao fato de que as concentrações plasmáticas de levodopa são mantidas a um nível estável dentro da janela terapêutica individual. Ainda em outra modalidade, os efeitos terapêuticos nas flutuações motoras e hiper-/discinesias são alcançados durante o primeiro dia de tratamento.

A requerente verificou, de um modo inesperado, que os resultados de baixa tolerância ou de baixa taquifilaxia resultam da administração intestinal contínua da composição de levodopa/carbidopa aqui descrita. Além disso, em uma modalidade, a dose da administração intestinal contínua da levodopa/carbidopa foi aumentada durante o período de um ano, embora não tenham sido observados efeitos secundários, tais como discinesias ou alucinações. Ainda em outra modalidade, a dose da administração intestinal contínua de levodopa/carbidopa foi aumentada durante um período de dois anos, embora não tenham sido observados efeitos secundários, tais como discinesias ou alucinações. Ainda em outra modalidade, a dose da administração intestinal contínua de levodopa/carbidopa foi aumentada durante um período de três anos, no entanto não foram observados efeitos secundários,

tais como discinesias ou alucinações.

Além disso, o tempo de meia-vida é prolongado com a administração contínua.

Conseqüentemente, as presentes composições podem ser administradas intestinalmente, de um modo contínuo, sem a necessidade de administrar oralmente levodopa/carbidopa durante a noite para auxiliar no sono. Como apresentado no exemplo abaixo, o sono é melhorado e outras incapacidades associadas a PD são reduzidas quando a composição é administrada continuamente. Em outra modalidade, os pacientes sofreram uma melhoria na qualidade do sono com a administração intestinal de levodopa e carbidopa. Ainda em outra modalidade, os pacientes que foram examinados com PDSS registraram um aumento na pontuação total em 130% (de 53 para 122) de uma noite para outra, quando foi iniciada a administração durante todo o dia. Ainda em outra modalidade, os pacientes que foram examinados com PDSS registaram um aumento na pontuação total em cerca de 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190% ou 200% de uma noite para a outra, quando foi iniciada a administração durante todo o dia. Ainda em outra modalidade, a melhoria na pontuação de PDSS mostrou ser persistente em um seguimento, dois anos mais tarde.

Em uma modalidade, a presente invenção engloba a utilização de uma composição compreendendo 20 mg/mL de levodopa, 5 mg/mL de carbidopa, um agente de espessamento (por exemplo, celulose) e água.

As composições da invenção compreendem, opcionalmente, um ou mais excipientes adicionais farmaceuticamente aceitáveis. O termo "excipiente" significa aqui qualquer substância, não ela própria um agente terapêutico, utilizada como um transportador ou veículo para a distribuição de um agente terapêutico a um indivíduo, ou adicionada a uma composição farmacêutica para melhorar o seu manuseamento ou propriedades de armazenamento ou para permitir ou facilitar a formação de uma dose unitária da composição.

Os excipientes ilustrativos incluem antioxidantes, agentes para ajustar o pH e osmolaridade, conservantes, agentes de espessamento, co-

rantes, agentes tamponantes, bacterioestáticos e estabilizantes. Falando de um modo geral, um determinado excipiente, se presente, estará presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 95%, cerca de 0,01% a cerca de 80%, cerca de 0,02% a cerca de 25% ou cerca de 0,3% a cerca de 10% em peso.

Os antioxidantes ilustrativos para utilização na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, metabissulfito de potássio e similares.

Os agentes ilustrativos que aumentam a viscosidade (por exemplo, agentes de espessamento) incluem, mas não estão limitados a, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etilcelulose, carragenina, carbopol e/ou suas combinações.

Em uma modalidade, as composições da invenção compreendem, opcionalmente, um agente tampão. Os agentes tampão incluem agentes que reduzem as alterações no pH. As classes ilustrativas de agentes tampão para utilização em várias modalidades da presente invenção compreendem um sal de um metal do Grupo IA, incluindo, por exemplo, um sal de bicarbonato de um metal do Grupo IA, um sal de carbonato de um metal do Grupo IA, um agente tampão de metal alcalino ou alcalino-terroso, um agente tampão de alumínio, um agente tampão de cálcio, um agente tampão de sódio ou um agente tampão de magnésio. Os agentes tampão adequados incluem carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartaratos, succinatos de qualquer um dos anteriores, por exemplo fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato e carbonato de sódio ou potássio.

Os exemplos não-limitantes de agentes tampão adequados incluem alumínio, hidróxido de magnésio, glicinato de alumínio, acetato de cálcio, bicarbonato de cálcio, borato de cálcio, carbonato de cálcio, citrato de cálcio, gluconato de cálcio, glicerofosfato de cálcio, hidróxido de cálcio, lactato de cálcio, ftalato de cálcio, fosfato de cálcio, succinato de cálcio, tartarato de cálcio, fosfato de sódio dibásico, hidrogenofosfato de dipotássio, fosfato de dipotássio, hidrogenofosfato de dissódio, succinato de dissódio, gel de

hidróxido de alumínio seco, acetato de magnésio, aluminato de magnésio, borato de magnésio, bicarbonato de magnésio, carbonato de magnésio, citrato de magnésio, gluconato de magnésio, hidróxido de magnésio, lactato de magnésio, metassilicato de magnésio aluminado, óxido de magnésio, ftalato de magnésio, fosfato de magnésio, silicato de magnésio, succinato de magnésio, tartarato de magnésio, acetato de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, borato de potássio, citrato de potássio, metafosfato de potássio, ftalato de potássio, fosfato de potássio, polifosfato de potássio, pirofosfato de potássio, succinato de potássio, tartarato de potássio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, borato de sódio, carbonato de sódio, citrato de sódio, gluconato de sódio, hidrogenofosfato de sódio, hidróxido de sódio, lactato de sódio, ftalato de sódio, fosfato de sódio, polifosfato de sódio, pirofosfato de sódio, sesquicarbonato de sódio, succinato de sódio, tartarato de sódio, tripolifosfato de sódio, hidrotalcita sintética, pirofosfato de tetrapotássio, pirofosfato de tetrassódio, fosfato de tripotássio, fosfato de trissódio e trometarnol. (Baseado em parte em uma lista proporcionada no The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (2001)). Além disso, nas composições farmacêuticas aqui descritas podem ser utilizadas combinações ou misturas de quaisquer dois ou mais dos agentes tampão mencionados anteriormente.

Os excipientes anteriores podem ter várias funções como é conhecido na técnica. Deste modo, a classificação dos excipientes acima não é para ser construída como limitante em qualquer aspecto.

Estes e muitos outros aspectos da invenção serão totalmente evidentes para um versado na técnica, com vista no exemplo apresentado abaixo. O exemplo aqui proporcionado é ilustrativo e não é para ser construído como limitante em qualquer aspecto.

Exemplo 1

A maioria dos pacientes com PD sofre de distúrbios do sono. Na PD em estado avançado, a medicação dopaminérgica é, algumas vezes, utilizada freqüentemente durante a noite para melhorar o sono. A administração contínua durante 24 horas de levodopa apenas foi investigada em um

número reduzido de pacientes e durante períodos de tempo curtos, devido ao receio do desenvolvimento de tolerância e efeitos secundários psiquiátricos. Foram estudados cinco casos de administração duodenal durante 24 horas de levodopa/carbidopa (Duodopa®) até 37 meses.

Método

Foram revistas, retrospectivamente, as fichas hospitalares de cinco pacientes com PD, os quais foram administrados levodopa/carbidopa duodenalmente durante 24 horas, em uma proporção de 4:1 em peso em um gel, via administração intestinal (Duodopa®). A formulação é descrita na Patente U.S. Nº 5.635.213, que é aqui incorporada por referência. Foi registrada a dosagem, a eficácia, o padrão do sono e os efeitos secundários.

Os pacientes foram tratados com este regime para o seu bem-estar. Assim, não foram utilizados protocolos de estudo futuros. A Escala de Sono de PD ("PDSS") foi utilizada em um caso, para avaliar o impacto da administração no sono.

Os dados demográficos e clínicos são apresentados abaixo na Tabela Um. Todos os pacientes apresentaram flutuações "on-off" em combinações otimizadas individualmente de fármacos convencionais e todos passaram por acinesia noturna. A administração duodenal de levodopa, inicialmente apenas durante o dia, conduziu a uma redução acentuada nas flutuações motoras e discinesias em todos os pacientes. Na administração de 24 horas, foi administrado inicialmente a todos os pacientes taxas de administração inferiores à noite, mas três, necessitaram eventualmente da dose ótima durante todo o dia. A dosagem diária média no último acompanhamento foi de 3,015 mg de levodopa (variou de 2,002 mg a 4,320 mg).

Tabela 1: Dosagem e Inconvenientes Demográficos do Doente

Caso Nº	1	2	3	4	5	Média
Sexo	M	M	M	M	M	
Idade no início dos Sintomas de PD (Anos)	35	37	35	43	47	39
Idade no início da terapia oral com levodopa (anos)	36	40	38	44	52	42

Caso Nº	1	2	3	4	5	Média
Idade no início da terapia de administração durante 24 horas (anos)	52	47	61	52	64	55
Medicação antes da administração, simultaneamente com inibidor de descarboxilase/ levodopa	br, en, se	br, en, ro	ap-inf (24)	am, ap-inf (16), en, ro	ap-inf (16), ap-inj, br, ca, en, ro, to	
Duração da administração durante 24 horas (meses)	20	29	37	16	13	23
Dosagem diária de levodopa no último acompanhamento (mg)	2002	2544	4320	3408	2800	3015
Alteração na taxa de administração durante o dia, durante uma administração de 24 horas desde o início até ao último acompanhamento(%)	-2	29	38	12	-6	14
Desempenho motor no último acompanhamento	Estável	Estável	Estável	Flutuante	Estável	

PD = Doença de Parkinson; br = bromocriptina; en = entacapona; se: selegilina; ro = ropinirol; ap-inf = administração de apomorfina (16 horas ou 24 horas); am = amantadina; ap-inj = injeção de apomorfina; ca = cabergolina; to = tolcapona

O caso 1 foi inicialmente tratado com administração diurna durante 2,5 anos. Na administração durante 24 horas, o sono foi marcadamente melhorado e o paciente foi capaz de dormir durante 6 horas, o que não foi capaz de fazer durante muitos anos. A auto-pontuação na PDSS aumentou de 53 para 122 na manhã seguinte à sua primeira noite sob administração contínua. No último acompanhamento, tanto a função motora como o sono estavam bem.

O caso 2 sofreu inicialmente os efeitos secundários incluindo alucinações sob o efeito de agonistas da dopamina. Após 1 ano de adminis-

tração diurna, contínua durante 24 horas, melhorou substancialmente tanto a função motora como o sono à noite. O desempenho motor estava estável no último acompanhamento.

O caso 3 foi tratado de hora em hora com levodopa/carbidopa e com administração da apomorfina durante 24 horas durante os 4 anos anteriores. As alucinações noturnas moderadas foram tratadas com clozapina durante vários anos. Embora a dose de levodopa fosse aumentada para níveis extremamente elevados, a clozapina poderá ser descontinuada sem qualquer prejuízo nas alucinações. Após 3 anos de administração de levodopa durante todo o dia, atualmente a 180 mg/hora, o paciente não apresentou, essencialmente, nenhumas flutuações motoras.

O caso 4 começou com administração durante todo o dia, após 1 semana de administração durante o dia. O desempenho motor durante o dia foi estável mas ele continuou com distonia e padrão de sono fragmentado durante as noites. Foi adicionada amantadina durante 3 meses devido à hipercinesia e o seu desempenho motor foi melhorado. Atualmente, o paciente altera freqüentemente a sua taxa de administração mimitizando assim a terapia oral. As duas flutuações "on-off" foram da mesma magnitude que com a terapia de combinação oral no último acompanhamento.

O caso 5 começou com a administração durante todo o dia 2 semanas antes do início da terapia de administração. O seu desempenho motor e, especialmente, o seu padrão de sono melhoraram sob este regime. Ele apresentou apenas um único episódio de alucinações que aconteceu após um período de privação de sono e subnutrição. O seu desempenho motor permaneceu estável, apenas com distonia moderada em uma perna

Resultados

Na última observação, os pacientes foram tratados com administração contínua durante 23 meses (variando entre 13-37 meses). Todos tiveram doses relativamente elevadas de levodopa (monoterapia). As exigências de dose aumentaram em três pacientes durante o tempo, mas a resposta estável à administração duodenal de levodopa foi mantida de acordo com observações clínicas em todos exceto um. (Ver figura 1). Inicialmente, foram

efetuadas taxas de administração baixas a todos os pacientes durante as noites, mas três, eventualmente, necessitaram da dose ótima durante todo o dia. Não foram observados aumentos nos efeitos secundários, tais como discinesias ou alucinações. Todos os pacientes sofreram de melhoria na qualidade do sono com a administração. O paciente que foi examinado com PDSS registrou um aumento na pontuação total de 130% (de 53 a 122) de uma noite para a outra, quando foi iniciada a administração durante todo o dia, *ver* Figura 2. A melhoria na pontuação de PDSS demonstrou ser persistente em um acompanhamento de dois anos mais tarde.

Discussão

A terapia de administração de levodopa duodenal durante 24 horas, para os cinco pacientes, substituiu as ingestão de fármaco oral durante a noite. A alteração média na taxa de administração foi de +14% durante um período de tratamento médio de cerca de 2 anos. A experiência anterior de longo termo de administração de levodopa durante todo o dia está limitada a um paciente, onde a taxa de administração teve de ser aumentada de 86 para 100 mg/hora (16%) em cerca de 5 semanas. Tal aumento rápido nos requisitos de dose não foi observado em qualquer um destes pacientes. A dosagem foi diminuída com o tempo em dois pacientes. Não foram observados aumentos em discinesias ou alucinações. A resposta estável à administração de levodopa foi mantida em todos os pacientes menos em um. Assim, a administração de levodopa duodenal contínua durante 24 horas pode aumentar o desempenho motor e melhorar o sono em pacientes com PD avançada, sem o desenvolvimento de tolerância clínica ou efeitos secundários relevantes.

Embora a invenção tenha sido descrita relativamente a modalidades e exemplos específicos, deverá ser entendido que são possíveis outras modalidades utilizando o conceito da presente invenção, sem se afastar do escopo da invenção. A presente invenção é definida pelos elementos reivindicados e quaisquer e todas as variações, modificações ou equivalentes que estão dentro do verdadeiro espírito e escopo dos princípios subjacentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de levodopa e, opcionalmente, carbidopa para a preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Parkinson, em que o referido medicamento compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e, opcionalmente, carbidopa para a administração intestinal contínua durante um período superior a 16 horas por dia, de um modo preferido, até 24 horas por dia, de um modo mais preferido, de 24 horas por dia.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o tratamento é para Doença de Parkinson em estado avançado.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a administração é continuada, como um tratamento de longo termo durante mais de 1 dia.

4. Uso de levodopa e, opcionalmente, carbidopa, para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios do sono em um paciente com Doença de Parkinson, em que o referido medicamento compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e, opcionalmente, carbidopa para administração intestinal contínua durante um período superior a 16 horas por dia, de um modo preferido, até 24 horas por dia, de um modo mais preferido, de 24 horas por dia.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o tratamento é para Doença de Parkinson em estado avançado.

6. Uso de acordo com a reivindicação 4 ou 5, em que a administração é continuada, como um tratamento de longo termo, durante mais de 1 dia.

7. Uso de acordo com a levodopa e, opcionalmente, carbidopa, para a preparação de um medicamento para o tratamento de desempenhos motores em um paciente com Doença de Parkinson, em que o referido medicamento compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e, opcionalmente, carbidopa para administração intestinal contínua durante um período superior a 16 horas por dia, de um modo preferido, até 24 horas por dia, de um modo mais preferido, de 24 horas por dia.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, em que o tratamento é para Doença de Parkinson em estado avançado.

9. Uso de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que a administração é continuada, como um tratamento de longo termo durante mais de 1 dia.

10. Uso de levodopa e, opcionalmente, carbidopa, para a preparação de um medicamento para o tratamento de incapacidades noturnas em um paciente com Doença de Parkinson, em que o referido medicamento compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de levodopa e, opcionalmente, carbidopa para administração intestinal contínua durante um período superior a 16 horas por dia, de um modo preferido, até 24 horas por dia, de um modo mais preferido, de 24 horas por dia.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, em que o tratamento é para Doença de Parkinson em estado avançado.

12. Uso de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que a administração é continuada, como tratamento de longo termo durante mais de um dia.

13. Uso de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que a composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa, na forma de partículas suspensas em um transportador aquoso, tendo as referidas partículas um tamanho máximo de partícula não excedendo os 80 µm e tendo esse referido transportador uma viscosidade de, pelo menos, 300 mPas, a uma taxa de cisalhamento moderada.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que as partículas são caracterizadas por um valor de D90 de 20 µm ou inferior e, de um modo preferido, por um valor de D50 de 5 µm ou inferior.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que a dose diária de levodopa varia de 0,5 mg a 5000 mg, de um modo preferido, de 20 mg a 4000 mg, de um modo mais preferido, de 20 mg a 3000 mg, de um modo ainda mais preferido, de 20 mg a 2000 mg e, de um modo muito preferido, de 20 mg a 1000 mg.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15,

em que a proporção de levodopa e carbidopa em peso, varia de 10:1 a 1:1, de um modo preferido, de 5:1 a 2:1, de um modo mais preferido, 4,5:1 a 3,5:1 e, de um modo muito preferido, a proporção em peso é 4:1.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em que o referido medicamento está na forma de um gel.

Fig. 1

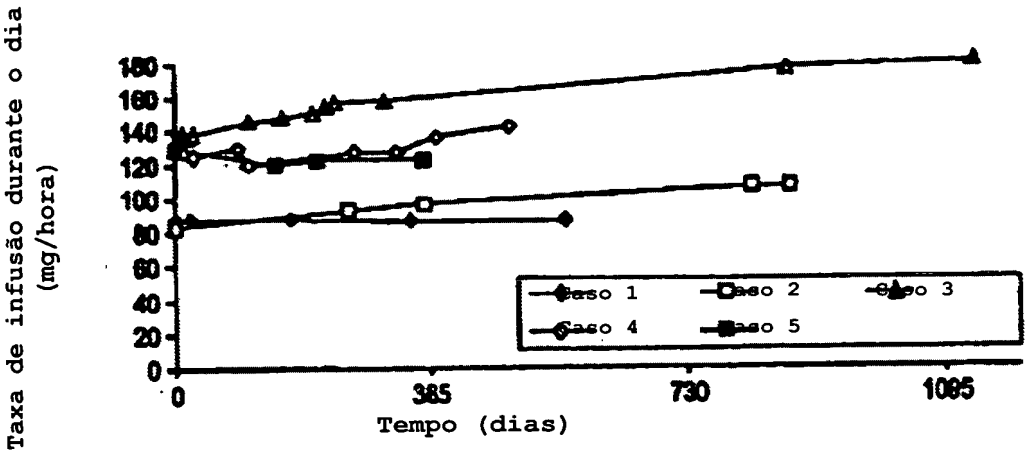
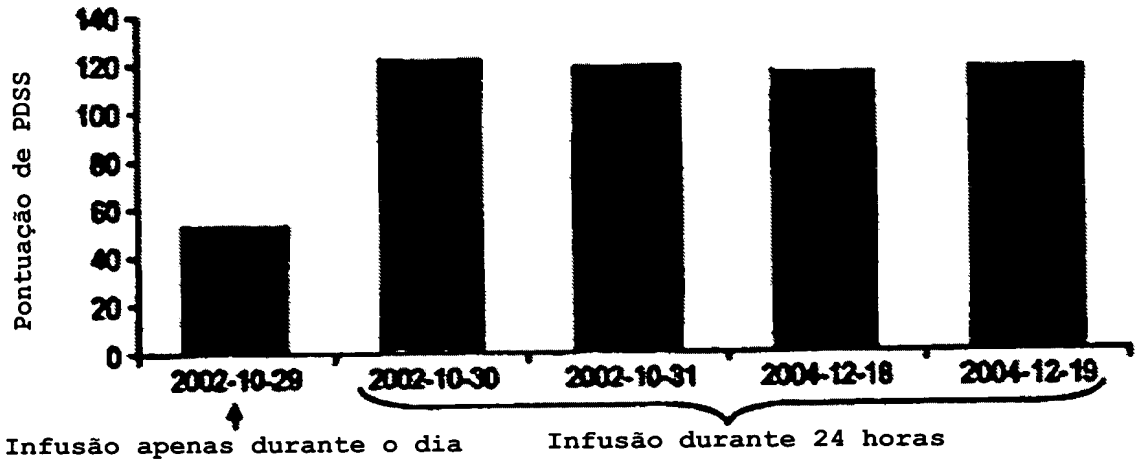

Taxa de infusão durante o dia
(mg/hora)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
365
730
1095
Tempo (dias)
Caso 1
Caso 2
Caso 3
Caso 4
Caso 5

Fig. 2


Pontuação de PDSS
140
120
100
80
60
40
20
0
2002-10-29
2002-10-30
2002-10-31
2004-12-18
2004-12-19
Infusão apenas durante o dia
Infusão durante 24 horas

PI0611882-7

RESUMO

Patente de Invenção: **"ADMINISTRAÇÃO INTESTINAL DE LONGO TERMO DURANTE 24 HORAS DE LEVODOPA/CARBIDOPA".**

A presente invenção refere-se a um método para o tratamento da Doença de Parkinson, compreendendo a administração intestinal a um paciente com essa necessidade, de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição compreendendo levodopa e, opcionalmente, carbidopa continuamente durante um período superior a 16 horas.