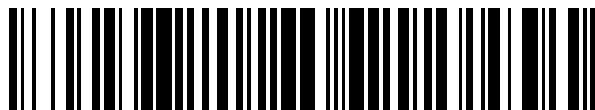


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 889 626**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/121** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/277** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** PCT/IL2014/050261  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** WO14141261  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** E 14718177 (0)  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021** EP 2968218

---

(54) Título: **Combinación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

(30) Prioridad:

**13.03.2013 US 201361779357 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.01.2022**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**YACOBY-ZEEVI, ORON**

(74) Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, María Ester**

**ES 2 889 626 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Combinación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

5 Campo técnico

La presente invención proporciona una combinación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración subcutánea de levodopa y carbidopa, de manera concomitante con la administración oral de entacapona.

10 Antecedentes

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

20 Sin embargo, la levodopa tiene una vida media corta en el plasma que, incluso bajo el mejor estándar de atención habitual actual, resulta en la estimulación dopamínérgica pulsátil. Por lo tanto, la terapia a largo plazo se complica por las fluctuaciones motoras y la discinesia que pueden representar una fuente de discapacidad significativa para algunos pacientes. Una estrategia terapéutica que finalmente pudiera suministrar la levodopa/dopamina al cerebro de una manera más continua y fisiológica proporcionaría los beneficios de la levodopa estándar con menores complicaciones motoras y es muy necesaria para los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson y otros 25 trastornos neurológicos o del movimiento (Olanow, Mov. Dis., 2008, 23 (Supl. 3), S613-S622). Se han desarrollado formulaciones de levodopa oral de liberación sostenida, pero, en el mejor de los casos, se ha encontrado que tales preparaciones no son más eficaces que los comprimidos estándares. También se ha intentado la administración continua de levodopa mediante infusión o administración intraduodenal mediante el uso de bombas o parches 30 ambulatorios. Tales tratamientos, especialmente los intraduodenales, son extremadamente invasivos e inconvenientes.

35 La transformación metabólica de la levodopa en dopamina es catalizada por la enzima descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, una enzima ubicua con concentraciones particularmente altas en la mucosa intestinal, el hígado, el cerebro y los capilares cerebrales. Debido al metabolismo extracerebral de la levodopa, es necesario administrar grandes dosis de levodopa lo que conduce a concentraciones extracerebrales elevadas de dopamina que provocan efectos secundarios no deseados en algunos pacientes. Por lo tanto, la levodopa habitualmente se administra simultáneamente con la administración oral de un inhibidor de la dopa descarboxilasa, tal como carbidopa o benserazida, que reduce en un 60-80 % la dosis de levodopa necesaria para una respuesta clínica y, por tanto, evita algunos de sus efectos secundarios tras inhibir la conversión de levodopa a dopamina fuera del cerebro.

40 Las vías metabólicas extracerebrales adicionales de la levodopa son a través de la monoamino oxidasa (MAO) o catecol-O-metil transferasa (COMT) que convierte la levodopa en 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-O-metildopa, 3-OMD), un metabolito que compite con la levodopa para atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, la inhibición de la MAO, por ejemplo, mediante moclobemida, rasagilina, selegilina o safinamida, o la inhibición de COMT, por ejemplo, mediante entacapona o tolcapona, mejora la eficacia de la levodopa. La entacapona exhibe una eliminación bifásica corta, con una vida media en fase  $\beta$  de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,7 horas y una vida media en fase  $\gamma$  de aproximadamente 2,4 horas y, por lo tanto, se administra típicamente de seis a ocho veces al día. La tolcapona se une al centro catalítico de COMT tanto en el sistema nervioso central como en el periférico con mayor afinidad que cualquiera de las tres catecolaminas, incluida la levodopa y en consecuencia evita la 3-O-metilación de levodopa por COMT. La tolcapona mejora así la biodisponibilidad y reduce el aclaramiento de levodopa y posteriormente, de dopamina del sistema nervioso central.

55 La eficacia de los inhibidores de las vías metabólicas de la levodopa, cuando se administran de manera concomitante con levodopa, para aumentar el nivel de esta última en la sangre está bien documentada, y se han descrito varias formulaciones de levodopa junto con dichos inhibidores. Por ejemplo, los fármacos orales actualmente disponibles incluyen SINEMET® y comprimidos SINEMET® CR de liberación sostenida que incluyen levodopa y carbidopa, así como también comprimidos MADOPAR® que contienen levodopa y benserazida. Las formulaciones adicionales de levodopa y carbidopa para administración subcutánea, preferentemente continua, se describen en Publicaciones internacionales Nos. WO 2010/134074 y WO 2012/066538.

60 Un fármaco oral adicional son los comprimidos STALEVO® que contienen levodopa, carbidopa y entacapona y las formulaciones de estos ingredientes, por ejemplo, para administración subcutánea, se describen en lo mencionado anteriormente WO 2012/066538, que describe además la administración oral de SINEMET® y la administración subcutánea continua concomitante de entacapona o entacapona y carbidopa.

Nyholm y otros (European Journal of Neurology, 2012, 19, 820-826) muestra que la administración oral de 200 mg de entacapona y la infusión intraintestinal concomitante de levodopa y carbidopa a una dosificación igual al 80 % de la dosis optimizada de un paciente, permite mantener un nivel de levodopa en sangre sustancialmente igual al alcanzado mediante la administración de la dosis optimizada de levodopa y carbidopa, sin entacapona. En otras palabras, Nyholm y otros muestran que la administración oral de entacapona permite reducir la dosis inicial de levodopa y carbidopa administrada en un 20 % y aún mantener el nivel sanguíneo deseado de levodopa.

Sin embargo, las diversas formulaciones descritas no proporcionan el tratamiento óptimo de la enfermedad de Parkinson debido al nivel relativamente alto de efectos secundarios y las fluctuaciones del nivel de levodopa en sangre. Por lo tanto, existe una necesidad continua y urgente de métodos para el tratamiento de trastornos del movimiento como el Parkinson, que proporcionen a los pacientes un nivel constante de levodopa en sangre que conducirá a una estimulación dopamínérgica constante en el cerebro y, al mismo tiempo, limitará los efectos secundarios causados por alta concentración de levodopa periférica resultante de la administración de altas dosis de levodopa.

#### 15 Resumen de la invención

La presente invención proporciona carbidopa, levodopa y entacapona para su uso como combinación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde la carbidopa y la levodopa se formulan como una composición parenteral única para administración subcutánea continua, y dicha entacapona se formula como una composición oral y se administra en dosis de 400, 450, 500, 550 o 600 mg dos o tres veces al día.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento, diagnóstico o cirugía se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento, diagnóstico o cirugía del cuerpo humano o animal mediante terapia.

#### 30 Breve descripción de las figuras

30 Las Figuras 1A-1B muestran el efecto de la carbidopa sobre la estabilidad de la levodopa *in vitro* y *ex vivo*: 1A: Se analizó la estabilidad física *in vitro* de la solución de levodopa y arginina al 6 % en peso con diversas concentraciones (2, 1,5, 1, 0,5 %) de carbidopa o sin carbidopa. Los resultados muestran que la carbidopa evitó la formación de color amarillo oscuro en presencia de aire, de una manera relacionada con la dosis (viales pequeños en el lado derecho), y en ausencia de aire (con N<sub>2</sub> en el espacio superior) carbidopa al 0,5 % fue suficiente para inhibir esta formación de color (viales grandes en el lado izquierdo de la figura). 1B: Solución de levodopa y arginina al 7 % en peso, con o sin carbidopa al 2 % en peso, administrada de forma continua en el tejido subcutáneo de una piel de cerdo fresca de grosor completo de 5 x 5 cm. El lado derecho muestra la inhibición de la oxidación con el uso de una formulación de levodopa que incluye carbidopa.

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

Las Figuras 3A-3C muestran el efecto de la carbidopa sobre la farmacocinética de la levodopa en el cerdo. 3A: concentración plasmática de levodopa tras la administración subcutánea continua de levodopa al 6 % con distintas cantidades de carbidopa. 3B: La correlación entre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de levodopa, obtenidas tras la administración subcutánea continua de formulaciones de levodopa/carbidopa y la concentración de la formulación de carbidopa. 3C: La correlación entre la concentración plasmática en estado estacionario de carbidopa después de la administración subcutánea continua de formulaciones de levodopa/carbidopa y la concentración de la formulación de carbidopa.

50 Las Figuras 4A-4B (Referencia) muestran el efecto de la administración subcutánea (SC) continua de entacapona (E) y/o carbidopa (CD) (40 mg/24 h) sobre las concentraciones plasmáticas de levodopa (LD, ng/ml) después de la administración oral de Sinemet (100/25 levodopa/carbidopa) en cerdos (4A); y el efecto de la administración SC continua (40 mg/24 h) y/o LD (140 mg/24 h) sobre las concentraciones plasmáticas de LD después de la administración oral de Sinemet en cerdos (4B).

55 La Figura 5 muestra el efecto de la carbidopa sobre la toxicidad subcutánea local de la levodopa después de la administración subcutánea continua en 24 h, a 0,16 ml/h, en cerdos.

La Figura 6 muestra el efecto de la administración oral de entacapona (200 mg cada 2 h) sobre las concentraciones plasmáticas de levodopa (LD), carbidopa (CD) y 3-O-metildopa (3-OMD) durante la administración SC continua de levodopa (360 mg/24 h) y carbidopa (90 mg/24 h) en voluntarios humanos.

#### 60 Descripción detallada de la invención

Como se indicó anteriormente, es bien conocida la administración concomitante de levodopa y un agente activo capaz de inhibir una vía metabólica de la levodopa y uno de los fármacos disponibles comercialmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es STALEVO® que, de hecho, comprende una combinación de levodopa, carbidopa y entacapona. Sin embargo, a pesar de las ventajas asociadas con una administración oral conjunta de los tres ingredientes, esta vía de administración específica tiene varios inconvenientes porque la

5 administración oral da como resultado fluctuaciones del nivel de levodopa en sangre; y la entacapona, cuando está presente en una solución con carbidopa, por ejemplo, después de la disolución de un comprimido en el tracto gastrointestinal, reduce la biodisponibilidad de carbidopa. Esto está claramente indicado en Ahtila y otros (Clin Neuropharmacol., 1995, 18 (1), 46-57), lo que demuestra que altas dosis de entacapona (400 mg y 800 mg), administradas de manera concomitante por vía oral con levodopa y carbidopa, disminuyen la cantidad total de carbidopa en sangre pero no afectan el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) de carbidopa. Ahtila y otros también muestran que el mayor aumento en la cantidad total de levodopa causado por la adición de entacapona a la administración oral de levodopa y carbidopa fue de aproximadamente 33 % (después de una dosis de 400 mg de entacapona).

10 Lo anterior sugiere que podría ser beneficioso administrar carbidopa por separado de entacapona, es decir, mediante el uso de diferentes vías de administración o administrándolas en dos ubicaciones diferentes del cuerpo del paciente. De hecho, como ya lo demostraron los presentes inventores y se muestra en WO 2012/066538, la administración oral de Sinemet® (levodopa/carbidopa, 100/25 mg) y la administración subcutánea concomitante de entacapona o una combinación de entacapona y carbidopa (formuladas como composiciones diferentes) dieron como resultado un aumento de los niveles sanguíneos de levodopa. Como se muestra específicamente, la entacapona y la carbidopa, cuando se administran conjuntamente de forma continua por vía subcutánea con Sinemet®, actúan en sinergia sobre la farmacocinética plasmática de la levodopa.

20 25 En otro enfoque descrito en el mencionado Nyholm y otros, la entacapona se administra por vía oral mientras que una combinación de levodopa y carbidopa se administra de manera concomitante por infusión intraintestinal, y como se muestra, la administración oral de entacapona permite reducir la dosis inicial de levodopa y carbidopa administradas en 20 % mientras se mantiene el nivel sanguíneo deseado de levodopa. De acuerdo con Nyholm y otros, la vía de administración descrita puede permitir un aumento de hasta un 33 % en el nivel de levodopa.

30 35 Se ha descubierto ahora, de acuerdo con la presente invención, que la administración subcutánea continua de una composición que comprende tanto levodopa como carbidopa, y la administración oral concomitante de entacapona a pacientes con Parkinson aumenta inesperadamente el nivel sanguíneo de levodopa en más del 40 %, más particularmente desde aproximadamente 420 ng/ml hasta aproximadamente 620 ng/ml, mientras se mantiene un nivel en sangre constante de levodopa sin fluctuaciones sustanciales, y por tanto permite reducir significativamente la dosis inicial de levodopa administrada a los pacientes de Parkinson y posteriormente reducir los efectos secundarios del fármaco. Además, los datos experimentales proporcionados en la presente descripción muestran que la administración subcutánea de una composición única que comprende levodopa y carbidopa tiene beneficios adicionales en comparación con administraciones separadas de estas debido a la reducción de los efectos secundarios locales causados por la levodopa cuando se administra junto con carbidopa.

40 45 Estos hallazgos muestran que la administración oral de entacapona de manera concomitante con la administración subcutánea continua de levodopa y carbidopa conduce a niveles sanguíneos de levodopa que son notablemente más altos que los mostrados en cualquiera de las técnicas anteriores mediante la utilización de un régimen de administración diferente, lo que sugiere que el régimen de administración demostrado en la presente descripción permite utilizar al máximo los potenciales inhibidores de ambos inhibidores.

50 55 Por tanto, la presente invención proporciona una estrategia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende la administración subcutánea continua de una combinación de levodopa y carbidopa de manera concomitante con la administración oral de entacapona. Dicha estrategia permite proporcionar un nivel alto de levodopa en plasma, por consiguiente, una estimulación continua del sistema dopamínérgico en el cerebro y puede permitir disminuir el régimen de dosificación oral de entacapona de 5-8 veces/día a 2-3 veces/día, y/o reducir la dosis diaria de levodopa y/o entacapona. En una modalidad, la enfermedad neurológica a tratar de acuerdo con esta estrategia es la enfermedad de Parkinson.

50 En una modalidad particular, el inhibidor de la dopa descarboxilasa usado de acuerdo con la estrategia de tratamiento descrita en la presente descripción es carbidopa.

55 El término "inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT)" como se usa en la presente descripción se refiere a un agente capaz de inhibir la degradación de la levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) por la catecol-O-metil transferasa y prolongar así la vida media de la levodopa en la circulación. Un ejemplo de inhibidor de COMT es la entacapona.

60 65 En una modalidad particular, la combinación de levodopa y carbidopa se formula como una única composición farmacéutica que se administra continuamente por vía subcutánea al individuo tratado; y la entacapona se formula como una composición farmacéutica administrada por vía oral a dicho individuo (en la presente descripción "*la composición oral*").

65 El término "composición farmacéutica" como se usa en la presente descripción se refiere a una composición que comprende al menos un componente activo como se describe en la presente descripción formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los términos "portador

farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usan en la presente descripción se refieren a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, conservantes, antioxidantes, recubrimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas. "Farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administran a un animal o un ser humano, según sea apropiado. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad y pureza requeridos, por ejemplo, mediante los estándares de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA de EE. UU.

La composición parenteral se administra de forma continua por vía subcutánea. La administración continua de la composición parenteral puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de una bomba de infusión o un parche dérmico, es decir, un dispositivo adecuado para la administración transdérmica o subcutánea de la composición parenteral, es decir, capaz de suministrar dicha composición a través de la piel o la membrana mucosa en el torrente sanguíneo de un paciente. Los parches dérmicos adecuados para su uso de acuerdo con el método de la invención pueden tener uno o más compartimentos que contienen la composición o composiciones parenterales que se van a administrar, y se describen, por ejemplo, en lo mencionado anteriormente WO 2012/066538.

La relación en peso entre la levodopa y la carbidopa, administrada de acuerdo con el método de la presente invención, puede ser cualquier relación en peso que, junto con la entacapona administrada de manera concomitante, sea suficiente para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos de la levodopa, cuando dichas levodopa y carbidopa se formulan como una única composición parenteral. En ciertos aspectos, la relación en peso levodopa: carbidopa está en un intervalo de 20:1 a 1:1.

En ciertas modalidades, la composición parenteral comprende además arginina. De acuerdo con tales modalidades particulares, la composición parenteral comprende carbidopa y levodopa en una relación molar global a arginina de 1:2 a 1:3,5. Como se mostró anteriormente por los presentes inventores y se describe en WO 2010/134074 y WO 2012/066538, dichas composiciones son significativamente más estables que las composiciones en las que no se usa arginina, o las composiciones en las que se usan aminoácidos básicos distintos de la arginina, por ejemplo, lisina o histidina.

En algunas de tales modalidades particulares, la composición parenteral de acuerdo con el método de la invención comprende (i) arginina, 0,1 % a 2 % en peso de carbidopa y 4 % a 8 % en peso de levodopa; o (ii) arginina, 0,6 % a 1,5 % en peso de carbidopa y levodopa 6 % en peso. Tales composiciones pueden administrarse a una velocidad de 0,1 a 1000 µl/hora/sitio o a un volumen de 2 a 10 ml/24 horas/sitio, por ejemplo, de 4 a 6 ml/24 horas/sitio o a una dosis de 80 a 800 mg de levodopa/día y de 20 a 200 mg de carbidopa/día o a una velocidad de 240 a 360 mg de levodopa y de 60 a 90 mg de carbidopa/día/sitio. Tales composiciones parenterales más específicas se administran por vía subcutánea.

En otras de tales modalidades particulares, la composición parenteral comprende (i) arginina, carbidopa 1 % a 4 % en peso y levodopa 6 % a 16 % en peso; o (ii) arginina, carbidopa 1,5 % a 2,5 % en peso y levodopa 12 % en peso. Tales composiciones pueden administrarse a una velocidad de 0,2 a 2000 µl/hora/sitio o en un volumen de 10 a 24 ml/24 horas/sitio, por ejemplo, de 12 a 16 ml/24 horas/sitio o a una dosis de 600 a 4000 mg de levodopa/día y de 60 a 500 mg de carbidopa/día o a una velocidad de 800 a 1600 mg de levodopa y de 200 a 400 mg de carbidopa/día/sitio.

En ciertas modalidades particulares, la composición parenteral de acuerdo con el método de la invención comprende arginina, levodopa y carbidopa, en donde la composición parenteral tiene una relación molar de levodopa:arginina seleccionada de 1:1,5 a 1:2,5, respectivamente, y un pH de 8,5 a 10, es decir, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 o 10, a 25 °C. Tales composiciones pueden comprender, por ejemplo, carbidopa de 1 % a 20 % o más en peso, preferentemente carbidopa al menos 1 %, 2 %, 4 % o 6 % en peso; o al menos levodopa 1 %, preferentemente 2 %, 3 %, 4 %, 5 % o 6 % en peso. Tales composiciones más particulares pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como N-metilpirrolidona, polivinilpirrolidona, propilenglicol o una combinación de estos, y pueden comprender además agua. En modalidades específicas, tales composiciones parenterales tienen un pH de 8,5 a 9,8 a 25 °C.

En ciertas modalidades particulares, la composición parenteral de acuerdo con el método de la invención comprende arginina, carbidopa, al menos aproximadamente 4 % en peso de levodopa y opcionalmente meglumina, en donde la composición parenteral tiene un pH de 9,1 a 9,8, es decir, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7 o 9,8, a 25 °C. Tales composiciones pueden tener una relación molar de componentes activos, es decir, carbidopa y levodopa, a arginina de 1:1,8 a 1:3,5, o de 1:2,2 a 1:2,5. Tales composiciones más particulares comprenden levodopa del 4 % al 12 % o del 5 % al 30 % en peso y/o carbidopa del 1 % al 6 % o del 1 % al 2 % en peso.

En algunas modalidades, la composición parenteral comprende arginina, carbidopa y al menos aproximadamente un 4 % en peso de levodopa, como se definió anteriormente en la presente descripción, y además comprende

meglumina. Ciertas de tales composiciones particulares son aquellas en donde la relación molar de componentes activos a arginina es de 1:1,1 a 1:1,9, y/o la relación molar de componentes activos a meglumina es de 1:0,3 a 1:1,2, 1:0,3 a 1:1,5, 1:0,4 o 1:1,1. Otras de tales composiciones particulares son las que comprenden meglumina de 2,0 % a 11 % en peso y/o arginina de 10 % a 35 % en peso.

5 En modalidades más particulares, la composición parenteral comprende arginina, carbidopa, levodopa de al menos 4 % en peso y opcionalmente meglumina, como se define en cualquiera de las modalidades anteriores, y además comprende al menos un agente capaz de inhibir la formación de productos de oxidación, por ejemplo, ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de potasio, palmitato de ascorbilo o estearato de ascorbilo, L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na<sub>2</sub>-EDTA, Na<sub>2</sub>-EDTA-Ca o una combinación de estos.

10 De acuerdo con la presente invención, las composiciones parenterales que comprenden arginina, carbidopa, levodopa de al menos 4 % en peso y opcionalmente meglumina, como se define en cualquiera de las modalidades anteriores, pueden comprender además bisulfito de sodio.

15 En ciertas modalidades específicas, la composición parenteral de acuerdo con el método de la presente invención comprende levodopa 6 % en peso, carbidopa de 0,6 % a 1,4 % en peso, arginina 15 % a 16 % en peso y ácido ascórbico 0,5 % en peso; puede comprender además L-cisteína 0,4 % en peso y/o NAC 0,5 % en peso; y tiene un pH de 9,4 a 9,6.

20 En algunos aspectos, la composición parenteral comprende levodopa de aproximadamente 12 % a aproximadamente 15 % en peso, carbidopa de aproximadamente 1,2 % a 4 % en peso, arginina o meglumina de 32 % a 42 % en peso; y ascorbato de sodio de 1,0 % a 1,3 % en peso; puede comprender además de 0,1 % a 0,5 % en peso de L-cisteína y/o NAC y/o cisteína-HCl; y tiene un pH de 9,6 a 9,8.

25 En algunos aspectos, una composición parenteral que tiene cualquiera de las diversas composiciones definidas anteriormente se administra de manera concomitante con una composición oral que comprende entacapona. La entacapona puede administrarse a una dosificación de, por ejemplo, 10 a 1600 mg por día, 50 a 400 mg por día, 100 a 600 mg por día, 400 a 1200 mg por día, 1000 a 1400 mg por día o 1200 mg a 1600 mg por día. La composición oral puede administrarse 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día. En modalidades particulares, la entacapona se administra a una frecuencia más baja que la recomendada actualmente, por ejemplo, de dos a tres veces al día, o en una cantidad de dosificación diaria más baja.

30 35 En ciertas modalidades, la composición oral comprende entacapona y se administra de manera concomitante con la composición parenteral a una dosis de 400, 450, 500, 550 o 600 mg, dos o tres veces al día. En tales modalidades más particulares, la composición oral se administra a una dosis de 400 mg, dos veces al día.

40 45 Las composiciones orales de entacapona pueden estar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, la composición oral puede formularse en forma de píldora, cápsula dura o blanda, comprimido, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, jarabes o elixires. La formulación oral puede comprender, por ejemplo, de 200 mg a 600 mg, de 50 mg a 200 mg o 100 mg de entacapona por dosis. En algunos casos, la formulación oral puede ser una formulación de liberación controlada, es decir, formulada para una liberación controlada (sostenida, extendida o prolongada) o retardada de entacapona.

50 55 Las diversas composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con el método de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a edición, 1995. Las composiciones pueden prepararse, por ejemplo, tras asociar uniforme e íntimamente el/los componentes activos con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y a continuación, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. Las composiciones pueden estar en forma líquida, sólida o semisólida y pueden incluir además rellenos, portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables y otros ingredientes y excipientes inertes. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención se formula como nanopartículas.

60 65 65 Las composiciones parenterales utilizadas pueden prepararse tras mezclar levodopa y carbidopa opcionalmente junto con arginina y/o meglumina y/o uno o más antioxidantes, en las cantidades descritas anteriormente, para formar una mezcla en polvo. Puede añadirse agua a la mezcla para formar una suspensión. La suspensión puede calentarse, por ejemplo, a aproximadamente 60-90 °C, más particularmente a aproximadamente 72 ± 5 °C, por ejemplo, tras añadir agua precalentada y/o colocar la mezcla en un baño de María caliente (por ejemplo, a 72 ± 5 °C) durante un período de tiempo suficiente, por ejemplo, durante aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos o más, para formar una solución, con agitación opcional y enfriar la solución para formar la composición. Puede proporcionarse N<sub>2</sub> en el espacio superior del contenedor. Por ejemplo, la mezcla puede extraerse del baño de María caliente y enfriarse a temperatura ambiente (RT) y a continuación puede añadirse un antioxidante en atmósfera de N<sub>2</sub> y después agitarse. Una preparación como la anterior, por ejemplo, donde primero se mezclan la levodopa, la carbidopa y la arginina como polvos y a continuación se forma una suspensión con agua y se calienta, puede dar como resultado una solución más estable en comparación con una

preparación que incluye una preparación por etapas de suspensiones acuosas individuales de los ingredientes y su combinación posterior.

5 Las composiciones parenterales pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante el uso de filtros de 0,2  $\mu$ M tales como filtros con membranas de nailon o difluoruro de polivinilideno (PVDF). En algunas modalidades, las composiciones tienen menos subproductos indeseables, por ejemplo, subproductos tóxicos o contaminantes, por ejemplo, hidrazina, cuando carbidopa y levodopa están presentes al mismo tiempo, y cuando se preparan mediante el uso de ciertos antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico o sus sales, en lugar de otros, por ejemplo, bisulfito de sodio. En otras modalidades, las composiciones tienen menos subproductos indeseables cuando se añade agua precalentada como 10 se describió anteriormente, en comparación con las formulaciones preparadas sin la adición de agua precalentada. En modalidades adicionales, la levodopa y/o carbidopa pueden no disolverse a menos que se use el procedimiento de preparación descrito anteriormente. Tales preparaciones como se describió anteriormente pueden proporcionar formulaciones más estables en comparación con las formulaciones preparadas sin añadir agua caliente o calentar.

15 Las composiciones orales de entacapona pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y pueden comprender además uno o más ingredientes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el componente activo, es decir, el inhibidor de COMT, mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser sin recubrir o recubiertos mediante la utilización de técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por consiguiente, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante el uso de las técnicas descritas en las patentes de EE. UU. núms. 4,256,108, 4,166,452 y 4,265,874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. Las composiciones orales también pueden estar en forma de emulsión de aceite en agua.

30 Las composiciones orales pueden formularse para la liberación inmediata o controlada de entacapona. Tales composiciones de liberación controlada pueden formularse como una matriz de liberación controlada, por ejemplo, como comprimidos de matriz de liberación controlada en los que la liberación de un agente activo soluble se controla 35 tras hacer que el activo difunda a través de un gel formado después de la hinchazón de un polímero hidrófilo introducido en contacto con el líquido de disolución (*in vitro*) o el líquido gastrointestinal (*in vivo*). Se han descrito muchos polímeros capaces de formar tal gel, por ejemplo, derivados de celulosa, en particular los éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa o metilhidroxipropilcelulosa, y entre los diferentes 40 grados comerciales de estos éteres se encuentran los que muestran una viscosidad bastante alta. En otras modalidades, las composiciones comprenden el componente activo formulado para su liberación controlada en forma de dosificación microencapsulada, en la que pequeñas gotas de entacapona están rodeadas por un recubrimiento o una membrana para formar partículas en el intervalo de unos pocos micrómetros a unos pocos milímetros.

45 Otras formulaciones contempladas son los sistemas de depósito, sobre la base de polímeros biodegradables, en donde a medida que el polímero se degrada, el componente activo se libera lentamente. La clase más común de polímeros biodegradables son los poliésteres lábiles hidrolíticamente preparados a partir de ácido láctico, ácido glicólico o combinaciones de estas dos moléculas. Los polímeros preparados a partir de estos monómeros individuales incluyen poli (D, L-lactida) (PLA), poli (glicólico) (PGA) y el copolímero poli (D, L-lactida-co-glicólico) (PLG).

50 La estrategia de tratamiento descrita en la presente descripción tiene como objetivo aumentar la vida media de la levodopa administrada y reducir sustancialmente la pulsatilidad de los niveles plasmáticos de esta, tras administrar conjuntamente levodopa y carbidopa e inhibir sustancialmente de manera constante la actividad de la COMT, lo que por consiguiente le proporciona al individuo tratado un nivel de levodopa plasmática constante que conducirá a una estimulación dopaminérgica constante en el cerebro y, al mismo tiempo, limitará los efectos secundarios causados por niveles altos de levodopa plasmática resultantes de la administración de dosis altas de levodopa. La administración contemplada de levodopa, carbidopa y entacapona de acuerdo con el método de la presente invención puede llevarse a cabo típicamente durante un período de tiempo definido, por ejemplo, días, semanas, meses e incluso años, en dependencia del estado del paciente, y según se considere apropiado por el practicante.

65 En otro aspecto, la presente invención se refiere a carbidopa levodopa o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y entacapona para su uso como combinación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde la carbidopa y la levodopa se formulan, como una combinación, como una composición o composiciones subcutáneas continuas y dicha entacapona se formula como una composición oral.

En tal aspecto particular, la invención se refiere a carbidopa, levodopa y entacapona para su uso como una combinación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde la carbidopa y la levodopa se formulan como una composición parenteral única como se definió anteriormente, y dicha entacapona se formula como una composición oral como se definió anteriormente.

- 5 Tales composiciones parenterales particulares son adecuadas para la administración continua.
- 10 También se contempla en la presente descripción un kit que comprende: (i) una composición parenteral como se definió anteriormente, preferentemente administración parenteral continua, dicha composición parenteral comprende carbidopa, levodopa y arginina; (ii) una composición oral como se definió anteriormente, es decir, una composición farmacéutica formulada para administración oral, dicha composición oral comprende entacapona; y (iii) instrucciones para la administración concomitante de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 15 La composición parenteral incluida en el kit descrito puede ser líquida o un polvo liofilizado que puede reconstituirse en una formulación líquida, o puede formar parte de un parche dérmico y/o puede diseñarse para administración continua mediante la administración subcutánea. La composición oral incluida en el kit puede formularse para liberación inmediata o controlada de entacapona y puede estar en cualquiera de las formas descritas anteriormente.
- 20 En ciertas modalidades, la composición parenteral u oral incluida en el kit descrito, o ambas, pueden proporcionarse en un recipiente o recipientes, es decir, un cartucho o cartuchos precargados, adecuados para su uso por un paciente o un médico. Por ejemplo, en la presente descripción se proporciona un kit que comprende un cartucho precargado que contiene una composición líquida parenteral que comprende carbidopa, levodopa y arginina; y una composición oral, por ejemplo, uno o más comprimidos o píldoras, de entacapona; y opcionalmente instrucciones de uso.
- 25

La invención que se describe ahora en general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos.

30 Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de soluciones/formulación para administración subcutánea

- 35 A. Se preparó una solución/formulación de carbidopa al 2 % tras añadir una solución de bisulfito de sodio al 0,1 % precalentada a carbidopa [ASSIA Ltd.]. Se añadió arginina (Merck) para obtener una relación molar final de CD (carbidopa): Arg (arginina) de 1:1,2. La mezcla se agitó a 60 °C hasta que se obtuvo una disolución completa. Se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar la preparación a RT; pH 8,5. La solución se filtró mediante el uso de una membrana de PVDF de 0,22 µM estéril.
- 40 B. Una solución/formulación de tolcapona 10 % se preparó como sigue: una solución que contenía tolcapona 10 % se preparó tras añadir la cantidad correspondiente de H<sub>2</sub>O a la tolcapona (Synfine Research), añadir lentamente arginina mientras se agitaba para obtener una relación molar final de 1:1. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución completa. Después de enfriar, el pH de la solución fue de 7,8.
- 45 C. Una solución que contiene entacapona 10 % se preparó tras añadir la cantidad correspondiente de H<sub>2</sub>O a la entacapona (Suven Life Sciences), agitar a 30-35 °C y añadir lentamente arginina para obtener una relación molar final de 1:1. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución completa. Después de enfriar, el pH de la solución fue 6,9. El pH de las soluciones menos concentradas (6 %) fue de 7,8. Después de la preparación, dicha solución de entacapona puede diluirse hasta una formulación al 2 %, 3 % o 4 % en peso.
- 50 La entacapona no se disolvió (a concentraciones > 1 %) con otros aminoácidos como la histidina y el ácido glutámico o en tampones a varios pH.
- D. Se preparó una solución de levodopa al 7 %/carbidopa al 2 % tras añadir una solución de bisulfito de sodio al 0,1 % precalentada a la arginina. Se añadió levodopa para obtener una relación molar final de LD: Arg de 1:2. La mezcla se agitó a 75-80 °C hasta que se obtuvo una disolución completa. Después de enfriar a 60 °C, se añadieron carbidopa y arginina para obtener una relación molar final de CD (carbidopa): Arg (arginina) de 1:1,2. La mezcla se agitó a 60 °C hasta que se obtuvo una disolución completa. Después de enfriar, se añadió a la solución aproximadamente 12,5 % más de arginina. El pH de la solución fue de aproximadamente 9,2.
- E. Se preparó una solución de levodopa al 7 % en peso tras añadir una solución de bisulfito de sodio al 0,1 % precalentada a la arginina. Se añadió levodopa para obtener una relación molar final de LD: Arg de 1:2. La mezcla se agitó a 75-80 °C hasta que se obtuvo una disolución completa. Después de enfriar, el pH de la solución fue de aproximadamente 9,4.
- 60 F. Se preparó una solución de entacapona o tolcapona al 2 % o 4 % tras disolver entacapona o tolcapona en una solución que contenía 1 equivalente de meglumina (la relación molar de entacapona/tolcapona: meglumina fue 1:1) a un pH de 8,23.

Ejemplo 2. Procedimiento de preparación de la formulación

Las formulaciones de levodopa (LD) y carbidopa (CD) pueden prepararse de la siguiente manera: Sin embargo, como se muestra en la Tabla A, el método de preparación tiene un impacto significativo sobre la estabilidad física y química resultante de la composición.

5 *Método 1 (solución L-Ars)*. Se disolvieron en agua L-Arg y Na-Bis (bisulfato de sodio). La solución se añadió a los polvos LD y CD. La mezcla se calentó con agitación durante 13 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla.

10 *Método 2 (todos los polvos juntos)*. Se pesaron todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y se añadió agua con Na-Bis. La suspensión se calentó con agitación durante 13 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla.

15 *Método 3 (igual que 2 sin precalentamiento de Na-Bis)*. Se pesaron juntos todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y se añadió agua. La suspensión se calentó con agitación durante 13 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla.

20 *Método 4 (preparación por etapas)*. Se pesaron la LD y la cantidad correspondiente de L-Arg; se añadieron el agua y la solución de Na-Bis. La suspensión se calentó durante 7 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo, seguido de 7 min a RT. Se pesaron la CD y la cantidad correspondiente de L-Arg y se añadieron a la solución de LD/Arg a 60 °C hasta que se disolvieron por completo. Finalmente, se añadió la L-Arg adicional.

25 *Método 5 (igual que 4 sin precalentamiento de Na-Bis)*. Se pesaron LD y la cantidad correspondiente de L-Arg; se añadió agua. La suspensión se calentó durante 7 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo, seguido de 7 min a RT. Se pesaron la CD y la cantidad correspondiente de L-Arg y se añadieron a la solución de LD/Arg a 60 °C hasta que se disolvieron por completo. Finalmente, se añadió la L-Arg adicional.

30 Después de enfriar, todas las formulaciones de todos los métodos se dividieron en 3 viales, y se añadió agua, solución de Na-Bis o solución de Na-Bis-Arg a cada vial. La estabilidad física y química se evaluó y se presenta en las Tablas A1 y A2.

Tabla A1 - Estabilidad física

	Método	Primer análisis			Segundo análisis	
		24 horas	48 horas	72 horas	24 horas	48 horas
35	Agua	+++	NR	NR	++	NR
	Solución de Na-Bis	+++			++	
	Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	+++			++	
40	Agua	+	++	NR	-	+-
	Solución de Na-Bis	-	+		-	+-
	Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	-	+/-		-	+-
45	Agua	-	-	+ (más de 13,15)	-	Muy pocas partículas en el fondo
	Solución de Na-Bis	-	-		-	
	Solución de Na-Bis titulada con L-Arg		-		+	
50	Agua	+	NR	NR	+	NR
	Solución de Na-Bis	+			+	
	Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	+/-			+	
55	Agua	+	NR	NR	+	NR
	Solución de Na-Bis	+			+	
	Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	+/-			+	
60	Agua	++	NR	NR	+	NR
	Solución de Na-Bis	++			+	
	Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	++			+	
65	- Sin precipitado + Precipitado					

Se tomaron muestras de las formulaciones para análisis por HPLC al final de la preparación y después de 5 días a RT. Se calculó la recuperación después de 5 días a RT y se comparó con T = 0.

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

Tabla A2 - Estabilidad química

10	15	Método	Primer análisis		Segundo análisis	
			Recuperación de LD después de 5 días (%)	Recuperación de CD después de 5 días (%)	Recuperación de LD después de 5 días (%)	Recuperación de CD después de 5 días (%)
20	1	Agua	90,6	98,0	89,5	100,4
		Solución de Na-Bis	90,6	98,6	87,0	101,3
		Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	90,8	98,0	88,9	99,9
25	2	Agua	98,4	98,2	99,1	100,1
		Solución de Na-Bis	98,2	98,1	99,4	100,5
		Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	99,0	98,5	98,9	99,5
30	3	Agua	99,7	97,5	95,5 <sup>[a]</sup>	96,5
		Solución de Na-Bis	99,2	97,7	97,7 <sup>[b]</sup>	99,1
		Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	99,5	98,1	94,9 <sup>[b]</sup>	96,2
35	4	Agua	97,7	97,5	96,3	99,3
		Solución de Na-Bis	96,0	95,8	94,9	97,6
		Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	97,7	97,9	96,3	100,0
40	5	Agua	97,9	96,3	98,1	100,9
		Solución de Na-Bis	98,2	98,0	98,2	102,2
		Solución de Na-Bis titulada con L-Arg	97,4	96,7	98,3	100,6
50	[a] Los valores de recuperación fueron más bajos en el segundo análisis en comparación con el primer análisis, debido a un problema técnico que se produjo durante el muestreo. [b] Los valores de recuperación fueron más bajos en el segundo análisis en comparación con el primer análisis, debido a un problema técnico que se produjo durante el muestreo.					

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

60 Se prepararon formulaciones líquidas con levodopa, carbidopa y arginina mediante el uso del procedimiento resumido en el Ejemplo 2 y estudios comparativos sobre formulaciones con una concentración diferente de arginina y/o un amino azúcar (por ejemplo, meglumina) y/o un azúcar (por ejemplo, dextrosa) y/o una base (NaOH), u otro aminoácido básico (por ejemplo, lisina, histidina). Los resultados se muestran en la Tabla B.

Tabla B

Conc. LD/CD (%)	Aminoácido (AA)			Otro			Disolución	Estabilidad física a RT	
	Nombre	Conc. (%)	Relación molar (API:Arg)	Nombre	Conc. (%)	Relación molar (API:CI)			
5	10/0	Lys	8,5	1:2,5	-	-	-	No	NA
10	5/0	Lys	9,25	1:2,5	-	-	-	No	NA
15	3,3/0	Lys	6,2	1:2,5	-	-	-	No	NA
20	3/0	Lys	5,6	1:2,5	-	-	-	Parcial	NA
25	2,5/0	Lys	4,6	1:2,5	-	-	-	sí	2 días
30	5/0	His	9,8	1:2,5	-	-	-	No	NA
35	2,5/0	His	4,9	1:2,5	-	-	-	No	NA
40	1,25/0	His	2,5	1:2,5	-	-	-	sí	14 días
45	9/0	Arg	8,2	1:1	-	-	-	No	NA
50	4,7/0	Arg	4,0	1:1	-	-	-	No	NA
55	9,5/0	Arg	15,9	1:1,9	-	-	-	sí	2 días
60	4,8/1,4	Arg	11,0	1:2,0	-	-	-	sí	≥ 2 meses
65	4,8/1,4	Arg	12,1	1:2,2	-	-	-	sí	≥ 2 meses
	4,8/1,4	Arg	12,7	1:2,4	-	-	-	sí	≥ 2 meses
	5,4/1,5	Arg	13,5	1:2,1	-	-	-	sí	≥ 2 meses
	5,4/1,5	Arg	14,8	1:2,3	-	-	-	sí	≥ 2 meses
	6/1,5	Arg	14,8	1:2,1	-	-	-	sí	≥ 1 mes
	6/1,5	Arg	16,0	1:2,3	-	-	-	sí	≥ 2 meses
	7/2	Arg	17,8	1:2,2	-	-	-	sí	≥ 1 mes
	7/1,5	Arg	14,1	1:1,8	Dex	5,0	-	sí	Cambio de color
	8/1,5	Arg	15,7	1:1,9	Dex	5,0	-	sí	Cambio de color
	10/1,5	Arg	19,2	1:1,9	Dex	5,0	-	sí	Cambio de color
	6/1,5	Arg	9,3	1:1,5	NaOH	4,6	1:0,5	sí	≥ 3 meses
	5/0	-	-	-	Meg	5,0	1:1	No	NA
	5/0	-	-	-	Meg	5,9	1:1,2	No	NA
	5/0	-	-	-	Meg	10,8	1:2,2	sí	NA
	8/1,5	Arg	15,7	1:1,9	Meg	3,2	1:0,4	sí	≥ 4,5 meses

(Continuación)

8/1,5	Arg	12,2	1:1,5	Meg	7,9	1:1	sí	≥ 4,5 meses
10/1,5	Arg	19,2	1:1,9	Meg	4,0	1:0,4	sí	≥ 4,5 meses
10/1,5	Arg	14,6	1:1,5	Meg	9,9	1:1	sí	≥ 4,5 meses
7/1,5	Arg	14,1	1:1,9	Meg	2,8	1:0,4	sí	≥ 4,5 meses
7/1,5	Arg	10,7	1:1,5	Meg	6,9	1:1	sí	≥ 4,5 meses

\* Lys - lisina; His - histidina; Arg - arginina; Dex - dextrosa; Meg - meglumina; NA - no disponible.

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

20 25 Las formulaciones líquidas se prepararon tras pesar todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y añadir agua precalentada a  $73 \pm 3$  °C. La suspensión se puso en un baño de María a  $73 \pm 3$  °C y se agitó durante 10 min hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla. A continuación, se añadió ácido ascórbico. Las soluciones se dividieron en viales de vidrio y se mantuvieron a +25 °C y a -20 °C durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, los viales congelados se colocaron a RT hasta que se descongelaron por completo. A continuación, se mezclaron las formulaciones y se sometieron a los análisis de estabilidad.

30 Las Tablas C1-C6 indican el efecto de L-Arg sobre la estabilidad física y química a largo plazo a + 25 °C y a -20 °C. En particular, estas Tablas muestran que existe una correlación entre la relación molar de arginina a LD/CD y la estabilidad donde generalmente las composiciones que tienen más arginina, tienen una estabilidad más prolongada: LD/CD:soluciones de arginina (a relaciones molares de 1:≥2,1) son estables durante al menos 1 mes a RT y a -20 ± 5 °C. Las soluciones son estables incluso a concentraciones de sólidos muy altas (total > 45 %).

35 Tabla C1

40	Formulación	Concentración de L-Arg (%)	Estabilidad física a RT	Estabilidad (% de T = 0) a RT			
				5	2 meses	LD CD	
						LD CD	
45	LD/CD 6/1,5 % (Na-Asc 1 %)	13,5	6 días	100,0	97,5		
		14,2	Al menos 7 días	100,8	96,7		
		14,8		99,6	96,6		
		16,0		99,5	96,6		
50	LD/CD 4,8/1,4 % (Na-Asc 1 %)	11,0	Al menos 2 meses	99,4	97,3	100,1	93,7
		11,6		98,9	97,4	100,6	96,2
		12,1		99,1	97,0	100,3	94,3
		12,7		99,4	97,2	99,0	92,4

60

65

Tabla C2

5	Formulación	Concentración de L-Arg (%)	Estabilidad física	Estabilidad (% de T = 0) 2 semanas a -20 ± 5 °C			
				Inmediatamente después de la descongelación		24 horas a RT	
				LD CD		LD CD	
10	LD/CD 6/1,5 % (Na-Asc 1 %) a -20 °C	13,5	Al menos 24 horas después de la descongelación	99,7	98,4	100,0	99,1
		14,2		99,8	98,1	101,0	99,4
		14,8		100,0	98,9	99,9	98,9
		16,0		99,9	98,8	100,3	99,3

Tabla C3

25	Formulación	Concentración de L-Arg (%)	Estabilidad física (a RT)		
			Na-Asc 1 %	Asc 1 %	
30	LD/CD 6/1,5 %	14,8	Al menos 3 semanas	Al menos 3 días	
		15,8			
		16,8			
35	LD/CD 5,4/1,5 %	12,3	Al menos 3 días	Al menos 3 días	
		13,5			
		14,8			

Tabla C4

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

Tabla C5

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

Tabla C6

25	Concentración de LD/CD	Concentración de L-Arg (%)	Estabilidad física a 25 °C	
			24,4	Precipitado considerable el día 5
30	12/3 %	29,6	Precipitado ligero el día 5	
		32,1	Sin precipitado el día 7	

35 Las formulaciones que contenían LD/CD 6/1,5 % y 5,4/1,5 % y concentraciones variables de L-Arg se titularon con ácido acético (100 %) o ácido láctico (85 %), para estudiar el efecto del pH y la concentración de L-Arg sobre la estabilidad física de las soluciones (Tabla D).

40

45

50

55

60

65

Tabla D

	L-arginina (%)	Asc/Na-Asc	pH antes	Láctico (%)	pH después del láctico	caída de pH	4 horas	24 horas		
LD/CD 6/1,5 %	14,8	Na-Asc	9,53	1,1	9,25	-0,28	OK	+		
			9,53	1,7	9,16	-0,37	+	+		
			9,53	2,3	9,02	-0,51	++	+		
	14,8	Asc	9,41	0,85	9,24	-0,17	OK	+		
			9,42	1,3	9,14	-0,28	+	+		
			9,41	1,7	9,06	-0,35	+	+		
	15,8	Na-Asc	9,52	1,1	9,33	-0,19	OK	OK		
			9,50	1,7	9,21	-0,32	OK	+		
			9,53	2,3	9,08	-0,45	+	+		
	15,8	Asc	9,44	0,85	9,27	-0,17	OK	OK		
			9,45	1,3	9,19	-0,26	OK	+		
			9,45	1,7	9,11	-0,34	+	+		
	16,8	Na-Asc	9,56	1,1	9,36	-0,20	OK	OK		
			9,56	1,7	9,23	-0,33	OK	OK		
			9,56	2,3	9,09	-0,47	OK	+		
	16,8	Asc	9,46	0,85	9,30	-0,16	OK	OK		
			9,46	1,3	9,20	-0,26	OK	OK		
			9,47	1,7	9,11	-0,36	OK	+		
LD/CD 5,4/1,5 %	L-arginina (%)	Asc/Na-Asc	pH antes	Láctico (%)	Acético (%)	pH después	caída de pH	2 días	3 días	10 días
	12,3	Na-Asc	9,41	0,36	-	9,35	-0,06	OK	+	+
			9,43	1,0	-	9,18	-0,25	++	+	+
			9,43	-	0,35	9,29	-0,14	OK	+	+
	12,3	Asc	9,28	0,36	-	9,20	-0,08	++	+	+
			9,29	1,0	-	9,05	-0,24	++	++	++
			9,29	-	0,35	9,14	-0,15	++	++	++
	13,5	Na-Asc	9,50	0,36	-	9,38	-0,12	OK	OK	OK
			9,48	1,0	-	9,25	-0,23	+	+	+
			9,49	-	0,35	9,35	-0,14	OK	OK	OK
	13,5	Asc	9,32	0,36	-	9,25	-0,07	+	+	+
			9,33	1,0	-	9,11	-0,22	++	++	++
			9,34	-	0,35	9,20	-0,14	+	+	+

(Continuación)

L-arginina (%)	Asc/Na-Asc	pH antes	Láctico (%)	Acético (%)	pH después	caída de pH	2 días	3 días	10 días
14,8	Na-Asc	9,51	0,36	-	9,43	-0,08	OK	OK	OK
		9,51	1,0	-	9,28	-0,23	OK	OK	OK
		9,51	-	0,35	9,38	-0,13	OK	OK	OK
14,8	Asc	9,36	0,36	-	9,29	-0,07	OK	OK	OK
		9,37	1,0	-	9,13	-0,24	+/-	+	+
		9,36	-	0,35	9,23	-0,13	OK	OK	OK

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

La Tabla D indica que el ácido ascórbico reduce el pH en 0,1-0,15 unidades en comparación con el ascorbato de sodio y que otros ácidos orgánicos pueden reducir además el pH de las formulaciones. Pero los resultados del análisis de estabilidad física indican que las formulaciones no son generalmente estables a pH  $< 9,15 \pm 0,5$ . Las formulaciones con ascorbato de sodio parecen más estables que las formulaciones con ácido ascórbico a una concentración dada de L-arginina. Por tanto, se sugiere que el exceso de ácido puede provocar precipitación en ausencia de una cantidad adecuada de L-Arg.

La Tabla E muestra la estabilidad física y química 3 semanas después de la preparación de la formulación LD/CD/Arg 6/1,5/14,8 % usada para los análisis de estabilidad mostrados en la Tabla D.

Tabla E

Formulación	Asc/Na-Asc (1 %)	Estabilidad física (a RT)	Estabilidad (% de To)	
			LD	CD
LD/CD 6/1,5 %, L-Arg 14,8 %	Asc	$\geq 3$ semanas	103,1	98,9
	Na-Asc		101,1	97,4

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

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

50

55

60

65

Tabla F

5	Formulación	N2 +/-	Estabilidad física	Estabilidad (% de T = 0)			
				3 días		15 días	
				LD	CD	LD	CD
10	LD 7 %	sin CD	+	Estable	99,2	NA	103,4
			-	Estable	98,1	NA	-
		CD 0,5 %	+	Estable	98,6	94,7	104,1
			-	Estable	98,7	95,6	-
		CD 1 %	+	Estable	98,9	95,2	102,5
			-	Precipitado leve	97,9	94,0	-
		CD 1,5 %	+	7 días	98,1	94,2	103,7
			-		99,6	96,0	-
20	CD 2 %	+	4 días	98,9	94,5	102,9	103,3
				98,3	94,8	-	-

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

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

Tabla G

45	Formulación	L-Arg (%)	Estabilidad química a RT (% de t <sub>0</sub> )				Estabilidad física a RT 1 mes después de la descongelación de LD	
			3 días		1 mes después de la descongelación			
			LD	CD	LD	CD		
50	LD 6 %/CD 0 %	13,5	102,3	-	LD 6 %/CD 0 %	13,5	102,3	
55	LD 6 %/CD 0,5 %	14,2	103,3	100,4	LD 6 %/CD 0,5 %	14,2	103,3	
60	LD 6 %/CD 1 %	14,8	103,5	101,3	LD 6 %/CD 1 %	14,8	103,5	
	LD 6 %/CD 2 %	16,5	103,3	101,6	LD 6 %/CD 2 %	16,5	103,3	

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

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

10 Ejemplo 5. Estabilidad de las formulaciones de carbidopa con levodopa

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

15 La Tabla H indica que la CD fue menos sensible a la oxidación y degradación y fue más estable en presencia de LD: el área de impurezas en el tiempo de retención (R.T.) 4,82, 5,65, 12,7, 13,53 y 14,55 aumentaron significativamente en condiciones aeróbicas cuando no estaba presente LD, y el área de impurezas en el R.T. a 4,82 y 13,53 se incrementó incluso en ausencia de oxígeno. Parece que la LD puede proteger a la CD de la degradación.

Tabla H

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

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

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

## Ejemplo 6. Toxicidad y farmacocinética de las formulaciones de levodopa con carbidopa

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

Se investigó el efecto de la carbidopa sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa. Las soluciones que contenían LD al 6 % y CD al 0, 0,5, 1 o 2 % y la cantidad correspondiente de arginina (13,5, 14,2, 14,8 o 16,5 %, respectivamente) se administraron de forma continua por vía SC a los cerdos a 0,16 ml/h × 24 h. La Figura 3 muestra que la CD tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética de la LD. Este efecto fue dependiente de la dosis y lineal entre ± 0,3 y ± 1,2 % de CD.

## Ejemplo 7. (Referencia) Niveles plasmáticos de levodopa después de la administración subcutánea

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

Se trataron cerdos Landrace × Large White que pesaban aproximadamente 22 kg, se comenzó el día 1 a las 15:00 según la Tabla I, con LD/CD 100/25 oral y con las formulaciones de análisis correspondiente, que contenían carbidopa, levodopa o entacapona y sus combinaciones, formuladas con arginina, como se describió anteriormente, y administradas de forma continua por vía subcutánea a través de un parche dérmico (Omnipod®) a una velocidad de 0,08 ml/h.

La Tabla I indica el protocolo de tratamiento de cada grupo. Las formulaciones se prepararon como en los Ejemplos 1 y 2.

Tabla I

Grupo de tratamiento	Ninguna	CD	CD + E	E	LD + CD	LD
<i>n</i>	3	3	3	2	2	1
Vía de administración SC	Sin tratamiento SC	carbidopa 2 %	carbidopa 2 % + entacapona 10 %	entacapona 10 %	levodopa 7 % + carbidopa 2 %	levodopa 7 %
Tratamiento oral	levodopa/carbidopa 100/25					

Se recogieron muestras de sangre después de la 3<sup>a</sup> dosis oral en puntos de tiempo predeterminados y se analizaron los niveles plasmáticos de levodopa, carbidopa y 3-OMD mediante HPLC-ECD.

La Figura 4 indica las concentraciones plasmáticas medias de levodopa después de la administración oral de Sinemet (LD/CD 100/25 oral) con la administración SC continua de entacapona (200 mg/24 h) ± CD (40 mg/24 h), como dos composiciones separadas (Figura 4A); o LD (140 mg/24 h) ± CD (40 mg/24 h) en cerdos (Figura 4B) (todas las formulaciones subcutáneas incluían arginina, como anteriormente).

Los resultados muestran que existe un efecto sinérgico entre la entacapona (200 mg/24 h) y la CD (40 mg/24 h) sobre la farmacocinética plasmática (PK) de la levodopa (ng/ml) cuando se administran conjuntamente de forma continua por vía subcutánea, en comparación con la PK plasmática de la LD calculada obtenida después de añadir las concentraciones plasmáticas de LD tras la administración SC continua de CD y entacapona cada una por separado (Figura 1A y Tabla 2, C frente a B + D). Los resultados también muestran que existe un efecto aditivo entre la levodopa (140 mg/24 h) y la CD (40 mg/24 h) sobre la PK plasmática de la levodopa (ng/ml) cuando se administran conjuntamente de forma continua por vía subcutánea, en comparación con la PK plasmática de la LD calculada obtenida después de añadir las concentraciones plasmáticas de LD tras la administración SC continua de CD y LD cada una por separado (Figura 1B y Tabla 2, E frente a D + F). Además, los resultados sugieren que la administración SC continua de LD y CD puede ser suficiente para mantener concentraciones plasmáticas constantes y continuas de levodopa incluso en ausencia de administración de LD/CD oral (Figura 4B línea de puntos y Tabla J 'E menos A'). La Tabla J presenta las concentraciones plasmáticas de levodopa 6½ y 8 h después de la administración oral de LD/CD.

Tabla J

5	Tratamiento SC Punto de tiempo (h)	Ninguno A	E B	E + CD C	CD D	LD + CD E	(LD + CD) - Ninguno calculado E-A	LD F	LD + CD calculado D + F	E + CD calculado B + D
10	6,5	51	17 9	1695	998	1226	1174	322	1320	1177
10	8	0	0	1474	868	1227	1227	413	1281	868

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

- 15 La Figura 5 muestra biopsias de tejido del sitio de aplicación de la formulación de combinación de levodopa-carbidopa arginina y la formulación de levodopa/arginina. No se observó irritación o daño tisular visible en la formulación de levodopa-carbidopa arginina. El sitio administrado con la formulación de levodopa-arginina parece tener algo de ennegrecimiento del tejido. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que la formulación de carbidopa y arginina junto con levodopa (arginina) protege el tejido local del daño local de la levodopa tras evitar la oxidación de la levodopa en subproductos irritantes, y que la carbidopa es un potente antioxidante.

Ejemplo 8. Formulaciones ilustrativas adicionales de carbidopa y levodopa/carbidopa

25 En las Tablas K y L, se proporcionan formulaciones ilustrativas adicionales de carbidopa y levodopa/carbidopa.

25 Tabla K: Formulaciones adicionales de carbidopa

30	Propiedad		1	2	3
	Concentración de API		2 y 4 %	4 %	0,6-20 %
35	Relación de CD:arginina		1:1,1-1,2	1:1,5	1: ≥1
40	Concentración de los excipientes	NMP	3,5 %	0	0-15 %
		Na-bisulfito	0,1 %	0	0-0,2 %
		Ácido ascórbico	0	0,75 %	0-2 % o más
		L-cisteína	0	0,1 %	0-0,2 % o más
		Otros antioxidantes	-	-	0-2 %
45	Osmolalidad		650-750	300-400	200-1800 para SC sin límites para ID
50	pH		8,2-8,6	8,6-9,1	8-9,8
55	Estabilidad	25 °C	48-72 horas	≥ 21 días	2 semanas - ≥ 2 años
		4 °C	No es estable	≥ 21 días	2 semanas - ≥ 2 años
		-20 °C	≥ 1 año	≥ 21 días	2 semanas - ≥ 2 años
60	Infusión SC/24 horas		2 ml	2 ml	0,1-6 ml

55

60

65

Tabla L: Formulaciones adicionales de levodopa/carbidopa

Propiedad		4	5	6
5 Concentración de API	CD	0 o 1 o 2 %	1-2 %	0-4 % hasta 8 %
	LD	3-7 %	5-7 %	2,5-12 % hasta 24 %
10 Relaciones	Relación LD a CD	6:1-6:3 o LD solo	3,5-4:1	1:1-10:0,5
	Relación de CD:arginina	1:1,2	1:9-14	1: $\geq$ 1
	Relación de LD:arginina	1:1,8-2,2	1:2-3,5	1: $\geq$ 1,8
	Relación de API:arginina	[CD:Arg 1:1,2 + LD:Arg 1:2] + Arg al 12,5 %	1: 2,3-2,5	1: $\geq$ 1,8
20 Excipientes	NMP	0	0	0
	Na-bisulfito	0,075-0,15 %	0	0-0,2 %
	Ácido ascórbico	0	0,75	0-2 % o más
	Otros antioxidantes	-	-	0-2 %
25 Osmolalidad	LD/CD 9/1 %	1300-1500	-	200-1800 para SC sin límites para ID
	LD/CD 7/2 %	950-1150	1200-1300	
	LD/CD 6/1,5 %	800-850	940-980	
	LD/CD 5/1,25 %	NT	790-830	
35 PH		8,5-9,5	9,2-9,6	9,1-9,8
40 Estabilidad	25 °C	$\geq$ 2 días	$\geq$ 2 meses	$\geq$ 2 días
	4 °C	< 2 días	$\geq$ 2 días	$\geq$ 2 días
	-20 °C	$\geq$ 2 días	$\geq$ 2 meses	$\geq$ 2 meses
45 Infusión SC/24 horas		2 ml	2-6 ml	0,1-10 ml/sitio
50 Intraduodenal/24 horas		-	-	4-24 ml
55 Intratecal		-	-	1-1000 $\mu$ l/día

Ejemplo 9. Niveles plasmáticos de levodopa, carbidopa y 3-O-metildopa después de la administración subcutánea continua de carbidopa y levodopa y la administración oral de entacapona

En este experimento, el propósito fue determinar los niveles plasmáticos de levodopa (LD), carbidopa (CD) y 3-O-metildopa (3-OMD) después de la administración subcutánea continua de carbidopa y levodopa y la administración oral de entacapona en voluntarios humanos.

Se realizó un estudio de un solo centro, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con seis voluntarios varones caucásicos sanos, de 18-40 años de edad. Se administró LD (6 %)/CD (1,5 %) a una velocidad de 240  $\mu$ l/h, correspondiente a 360 mg de LD y 90 mg de CD por 24 horas. Se administró entacapona (200 mg) por vía oral cada 2 horas, se comenzó 15 horas después del inicio de la infusión de LD/CD. Las concentraciones plasmáticas de LD, CD y 3-OMD se cuantificaron en puntos de tiempo predeterminados.

Como se muestra en la Figura 6, los resultados demuestran que la entacapona oral aumentó las concentraciones plasmáticas de LD alcanzables con la administración SC continua de LD/CD en un 50 % dentro de las 9 horas posteriores al inicio de la dosificación de entacapona. Las concentraciones plasmáticas de LD no alcanzaron un estado estacionario cuando se terminó el estudio 24 horas después del inicio de la infusión de LD/CD y 9 horas después del inicio de la dosificación de entacapona. Las concentraciones plasmáticas de 3-OMD se redujeron significativamente. Estos resultados sugieren que en lugar de administrar 200 mg de entacapona 6-8 veces al día, como se hace típicamente con la administración oral de LD/CD, pueden administrarse 400 mg de entacapona, por ejemplo, dos o tres veces al día.

## REIVINDICACIONES

1. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso como combinación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde la carbidopa y la levodopa se formulan como una única composición parenteral para administración subcutánea continua y dicha entacapona se formula como una composición oral y se administra a una dosis de 400, 450, 500, 550 o 600 mg dos o tres veces al día.
2. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha entacapona se administra a una dosis de 400 mg dos o tres veces al día.
3. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha entacapona se administra dos veces al día.
4. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición parenteral comprende además arginina.
5. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha composición parenteral tiene una relación molar de carbidopa y levodopa a arginina de 1:2 a 1:3,5.
6. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha composición parenteral comprende (i) arginina, carbidopa 0,1 % a 2 % en peso y levodopa 4 % a 8 % en peso; o (ii) arginina, carbidopa 0,6 % a 1,5 % en peso y levodopa 6 % en peso.
7. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho uso comprende administrar dicha composición parenteral a una velocidad de 0,1 a 1000 µl/h/sitio; o en un volumen de 2 a 10 ml/24 h/sitio; o en una dosis de 80 a 800 mg de levodopa/día y de 20 a 200 mg de carbidopa/día; o a una velocidad de 240 a 360 mg de levodopa y de 60 a 90 mg de carbidopa/día/sitio.
8. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho uso comprende administrar dicha composición parenteral en un volumen de 4 a 6 ml/24 h/sitio.
9. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha composición parenteral comprende (i) arginina, carbidopa 1 % a 4 % en peso y levodopa 6 % a 16 % en peso; o (iv) arginina, carbidopa 1,5 % a 2,5 % en peso y levodopa 12 % en peso.
10. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho uso comprende administrar dicha composición parenteral a una velocidad de 0,2 a 2000 µl/h/sitio; o en un volumen de 10 a 24 ml/24 h/sitio; o a una dosis de 600 a 4000 mg de levodopa/día y de 60 a 500 mg de carbidopa/día; o a una velocidad de 800 a 1600 mg de levodopa y de 200 a 400 mg de carbidopa/día/sitio.
11. La carbidopa, la levodopa y la entacapona para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho uso comprende administrar dicha composición parenteral en un volumen de 12 a 16 ml/24 h/sitio.

Figura 1A

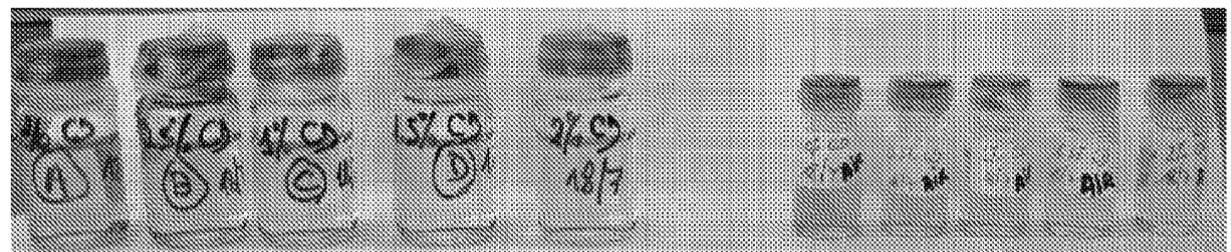
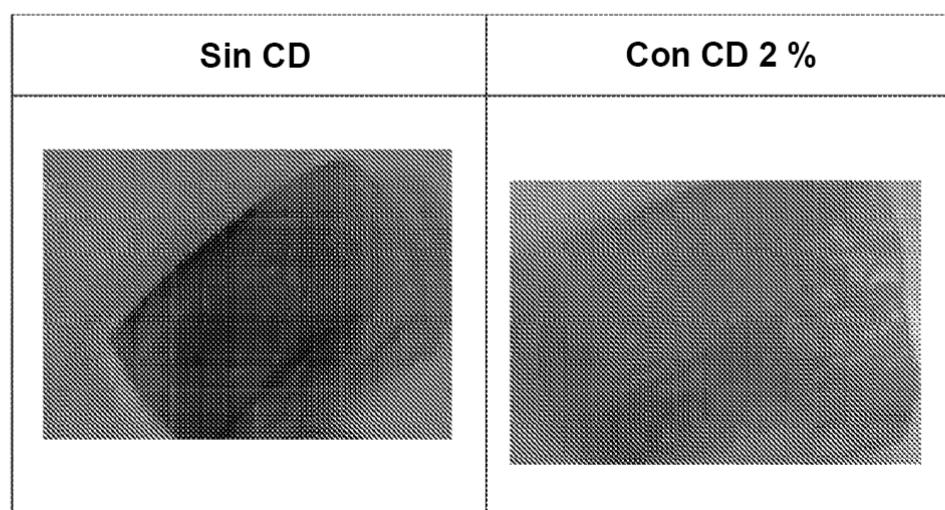
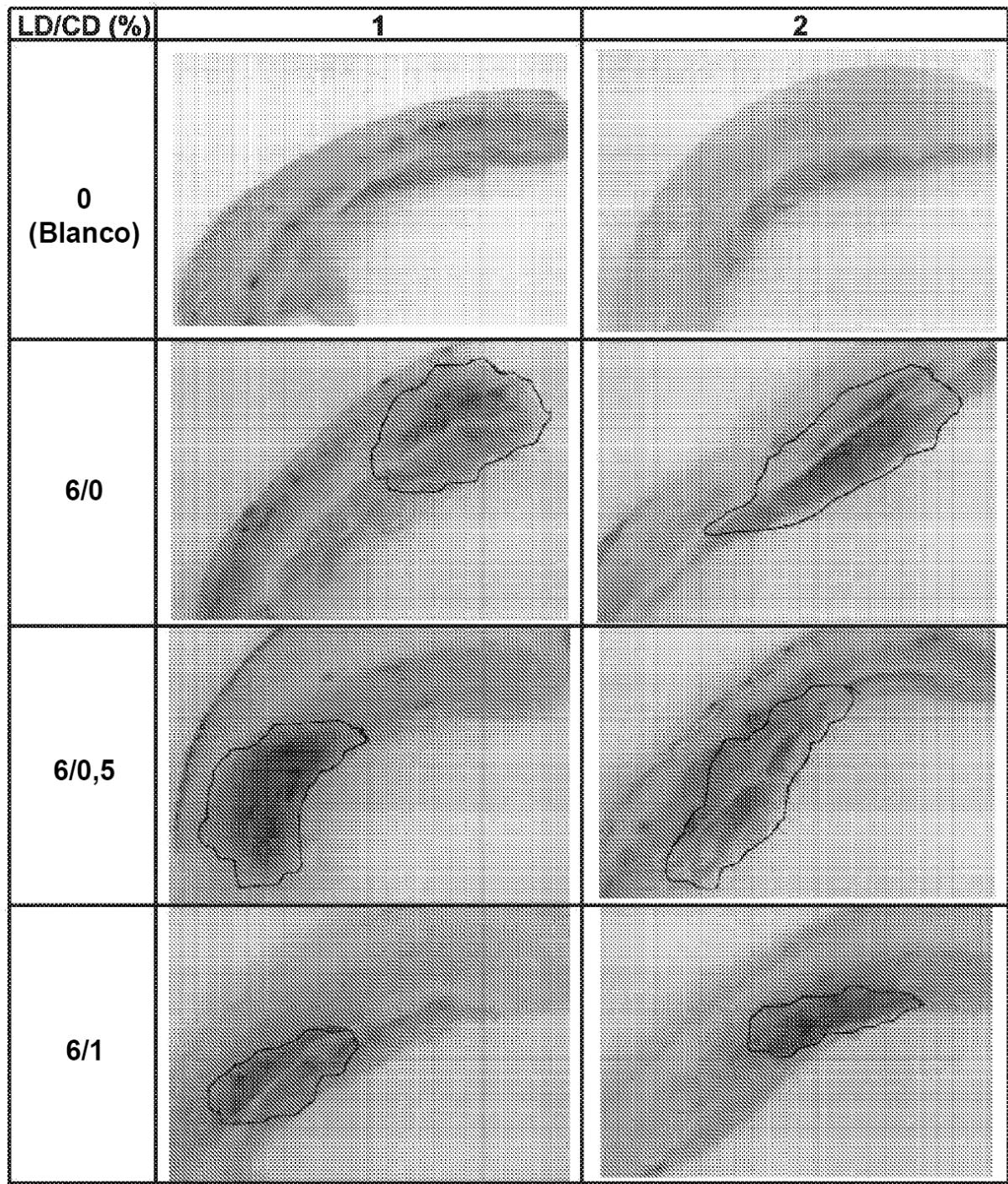
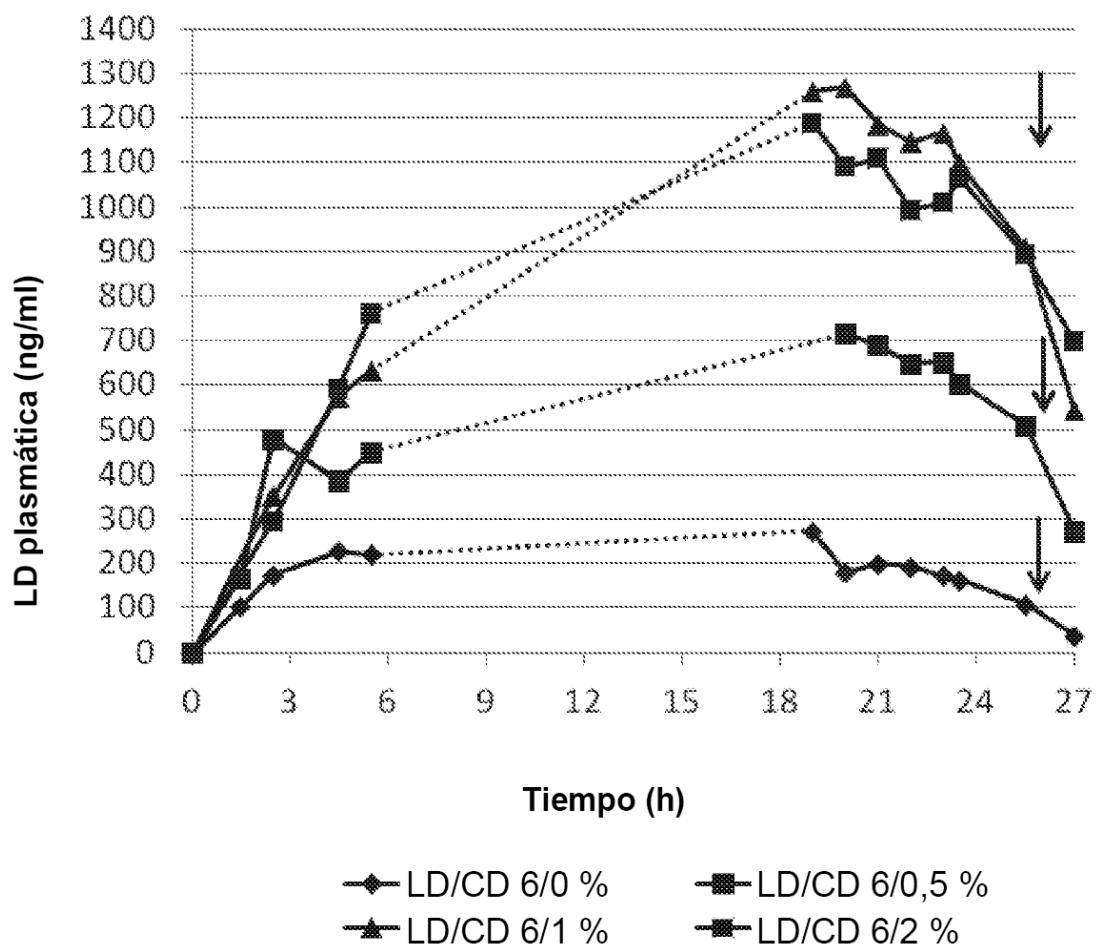


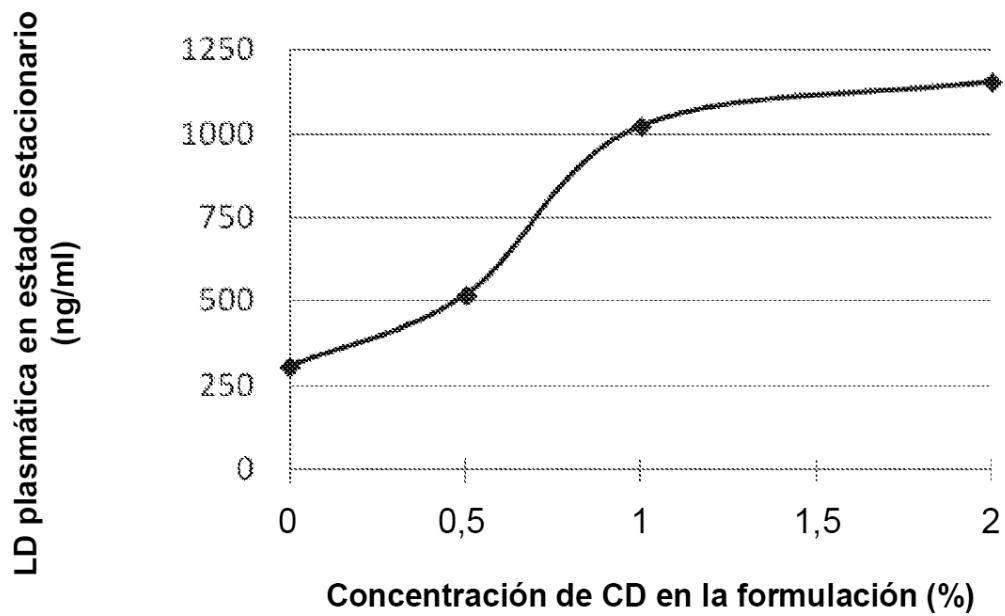
Figura 1B



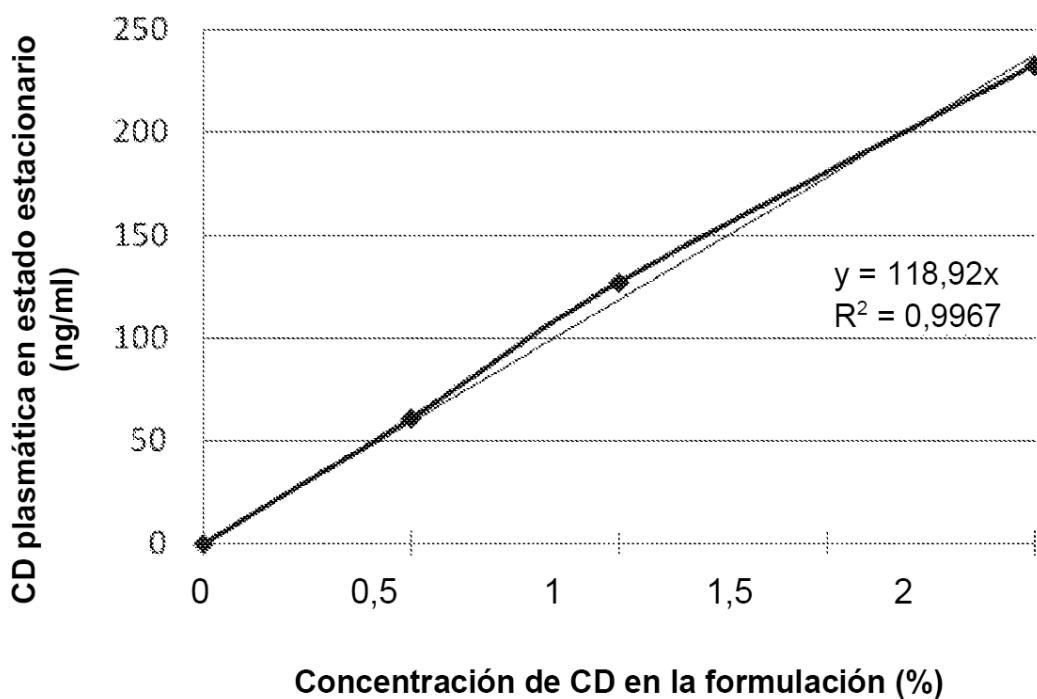
**Figura 2**

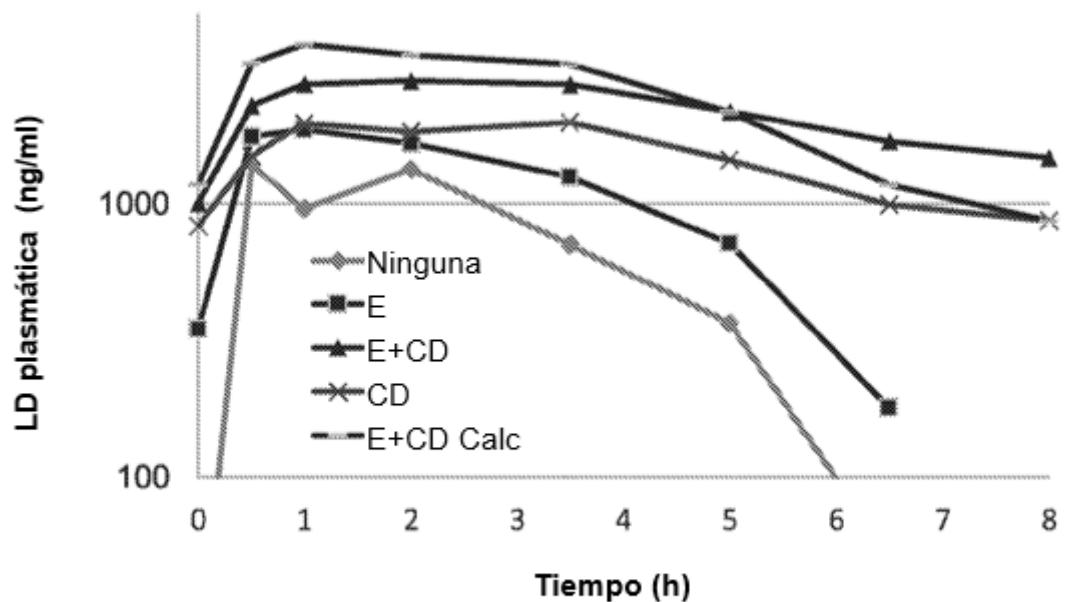
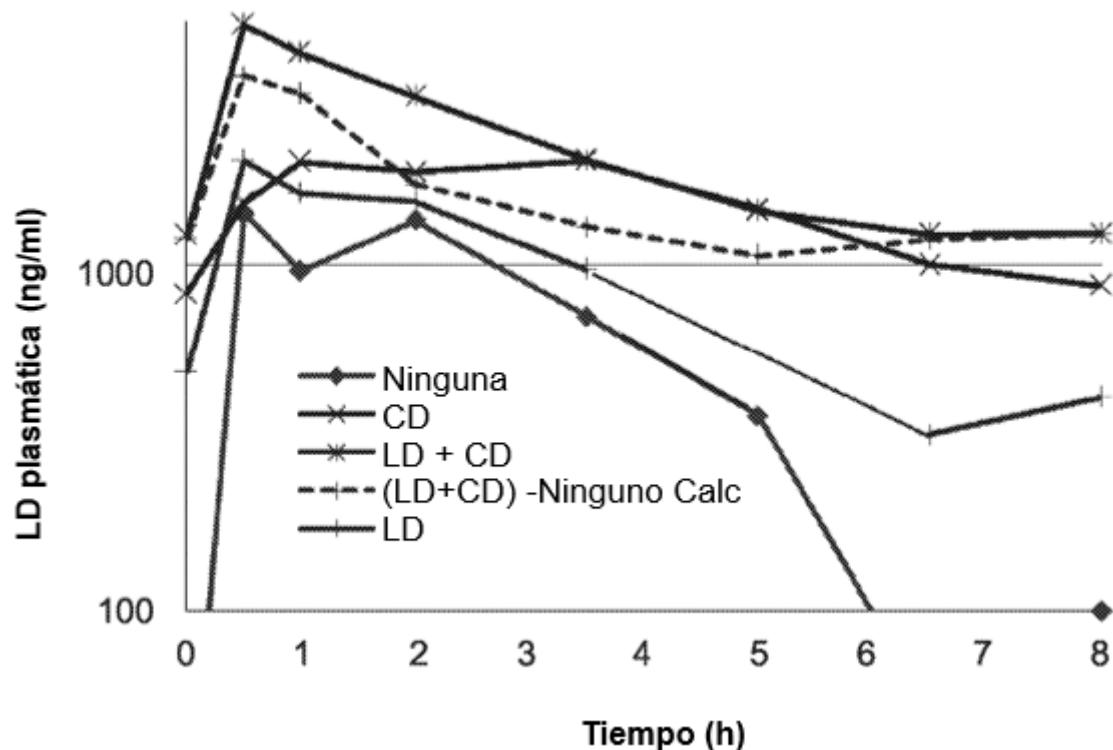
**Figura 3A**

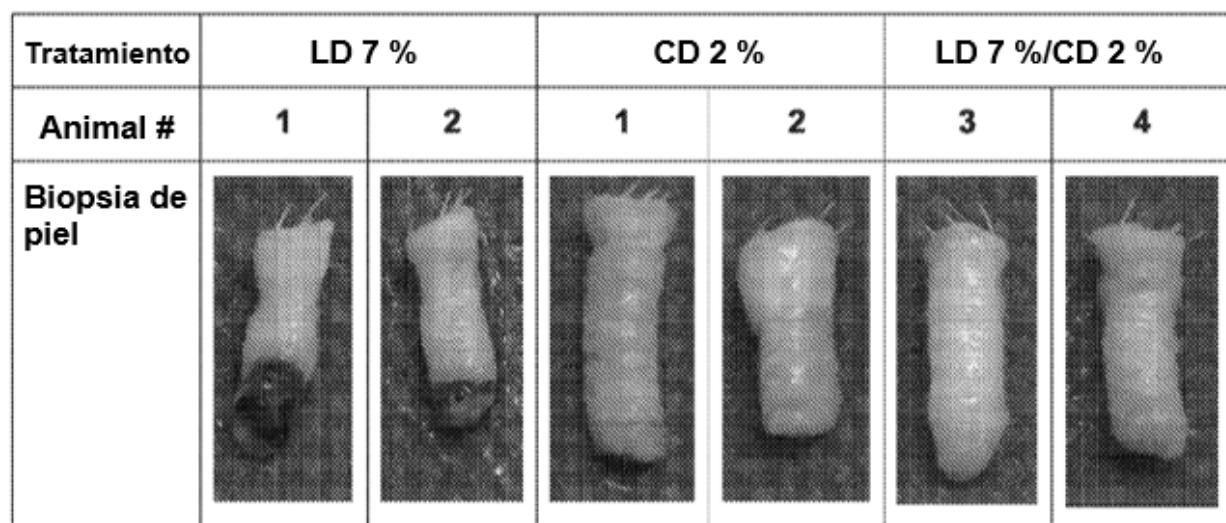
**Figura 3B**



**Figura 3C**



**Figura 4A****Figura 4B**

**Figura 5****Figura 6**