



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 973 289**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2015 E 20200070 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024 EP 3782617**

⑮ Título: **Composiciones farmacéuticas en gel que comprenden levodopa, carbidopa y entacapona**

⑯ Prioridad:

04.09.2014 SE 1451034
24.03.2015 SE 1550344

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

⑯ Titular/es:

LOBSOR PHARMACEUTICALS AKTIEBOLAG (100.0%)
Kålsängsgränd 10 D
753 19 Uppsala, SE

⑯ Inventor/es:

BOLSÖY, ROGER

⑯ Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 973 289 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

Composiciones farmacéuticas en gel que comprenden levodopa, carbidopa y entacapona

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de cada una de las Solicitudes de Patente de Suecia No. 1451034-1, presentada el 4 de septiembre de 2014 y la Solicitud de Patente de Suecia No. 1550344-4, presentada el 24 de marzo de 2015.

10 10 Antecedentes

Los trastornos neurodegenerativos se producen cuando las neuronas normalmente no se reproducen o reemplazan a sí mismas, por lo que las neuronas dañadas no pueden reemplazarse. La degeneración progresiva y/o la muerte de las células neuronales a menudo resulta en problemas con el movimiento (por ejemplo, ataxias) o el funcionamiento mental (por ejemplo, demencias). Actualmente, muchos trastornos neurodegenerativos se consideran incurables. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Parkinson ("EP"), la enfermedad de Alzheimer ("EA") y la enfermedad de Huntington ("HD").

20 20 La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una degeneración progresiva de la vía dopaminérgica que da como resultado una concentración reducida del neurotransmisor dopamina en el cerebro que se manifiesta como síntomas de lentitud de movimiento (por ejemplo, bradicinesia), rigidez, temblor y mal equilibrio en el paciente.

25 25 Bioquímicamente, la dopamina (3,4-dihidroxifenetilamina) se forma mediante el metabolismo de los precursores de la dopamina. Por ejemplo, la dopamina se forma por descarboxilación del precursor levodopa (L-dopa; L-3,4-dihidroxifenilalanina) a través de la enzima L-aminoácido descarboxilasa aromática (también conocida como DOPA descarboxilasa (DDC)), tanto en el cerebro como en la circulación periférica. La levodopa, a su vez, se produce a partir del aminoácido L-tirosina por la enzima tirosina hidroxilasa (TH).

30 30 La dopamina se metaboliza a ácido homovanílico (HVA) principalmente a través de dos rutas metabólicas, a saber (i) a través del ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) por las enzimas monoamino oxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT), y (ii) vía 3-metoxitiramina por las enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoamino oxidasa (MAO).

35 35 El tratamiento más común de la EP tiene como objetivo restaurar la concentración de dopamina en el cerebro. La administración de dopamina es ineficaz porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, dado que la levodopa precursora cruza la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina en el cerebro, la administración de levodopa ha sido durante mucho tiempo, y sigue siendo, el fármaco de primera elección para el tratamiento de la EP.

40 40 El documento US20130253056 divulga una formulación acuosa líquida de un éster o una sal de levodopa o carbidopa y, opcionalmente, también un inhibidor de COMT para administración subcutánea, transdérmica, intradérmica, intravenosa y/o intraduodenal continua.

45 45 Nyholm et al. (Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial, Eur. J. Neuro., 2012 (19), 820-826) enseñan que una administración oral de inhibidores de la COMT reduce la cantidad de levodopa necesaria en los geles intestinales de levodopa/carbidopa.

50 Resumen

50 La presente invención proporciona composiciones y estrategias particulares para tratar ciertas enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la dopamina, que incluyen ciertos trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (EP)) y/o para administrar agentes útiles en dicho tratamiento. Entre otras cosas, la presente invención abarca la identificación de la fuente de un problema con ciertas composiciones y/o estrategias conocidas para tratar tales enfermedades, trastornos o afecciones y/o para administrar agentes relevantes.

60 60 En algunas realizaciones, la presente divulgación abarca la idea de que la administración de una combinación de agentes que incluye cada uno de (i) un agente de reemplazo de dopamina, (ii) un inhibidor de dopamina descarboxilasa (DDI), y (iii) un inhibidor de COMT a un sujeto, particularmente cuando uno o más de los agentes se administra por administración intra-intestinal de un gel farmacéutico, proporciona ciertas ventajas inesperadas y/o resuelve uno o más problemas asociados con estrategias anteriores para tratar trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, EP).

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

65 65 Entre otras cosas, la presente invención abarca la identificación de la fuente de un problema con ciertas composiciones y/o estrategias conocidas para administrar un agente de reemplazo de dopamina (por ejemplo, levodopa). Por ejemplo,

la presente divulgación abarca el reconocimiento de la necesidad de estrategias de tratamiento que minimicen la ingesta y/o exposición de un sujeto al precursor metabólico, manteniendo al mismo tiempo el beneficio terapéutico de dicha ingesta o exposición. La presente divulgación proporciona tales estrategias de tratamiento (por ejemplo, composiciones y/o métodos que logran una exposición reducida del paciente, manteniendo al mismo tiempo el beneficio terapéutico, en comparación con una estrategia de referencia relevante (por ejemplo, una terapia estándar actualmente aceptada).

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación abarca el reconocimiento de la necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas para la administración intra-intestinal de un agente de reemplazo de dopamina, y particularmente de levodopa. La presente divulgación proporciona tales composiciones.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación identifica la fuente de un problema con las características de almacenamiento (por ejemplo, estabilidad al almacenamiento a largo plazo y/o almacenamiento en condiciones particulares) de ciertas composiciones que comprenden un agente de reemplazo de dopamina, y particularmente de 15 composiciones que comprenden levodopa. Entre otras cosas, la presente divulgación abarca el reconocimiento de la necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan agentes de sustitución de dopamina, y particularmente de composiciones que comprendan levodopa, que tengan características particulares de estabilidad en almacenamiento. La presente divulgación proporciona tales composiciones.

20 En muchas realizaciones, la administración intra-intestinal es típicamente administración duodenal y/o yeyunal a través de un punto de acceso externo.

25 La composición farmacéutica en gel para administración intra-intestinal comprende un agente de reemplazo de dopamina, un inhibidor de dopamina descarboxilasa (DDI) y un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT).

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica en gel para administración intra-intestinal, que comprende al menos aproximadamente 10 mg/ml de levodopa y al menos aproximadamente 2.5 mg/ml de carbidopa, en la que la composición en gel además comprende al menos aproximadamente 10 mg/ml de entacapona.

30 En ciertas composiciones de gel y/o métodos proporcionados, uno o más compuestos activos (levodopa y/o uno o más DDI [carbidopa] y/o uno o más inhibidores de COMT [entacapona]) pueden ser proporcionado y/o utilizado en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o en forma de hidrato o solvato del mismo. En algunas realizaciones particulares, determinadas composiciones y/o métodos pueden utilizar uno o más compuestos activos que pueden proporcionarse y/o utilizarse en forma sólida; en algunas de tales realizaciones, la forma sólida puede ser o comprender una forma cristalina; en algunas de tales realizaciones, la forma sólida puede ser o comprender una forma amorfa. En algunas realizaciones, una forma sólida comprende o consiste en una forma amorfa, o una forma cristalina particular única.

40 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel comprende como máximo 200 mg/ml de levodopa, como máximo 50 mg/ml de un inhibidor de la dopamina descarboxilasa y como máximo 200 mg/ml del inhibidor de COMT.

45 De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de la dopamina descarboxilasa es carbidopa.

45 De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de COMT es entacapona.

50 La composición farmacéutica de gel comprende carbidopa y además comprende una sustancia capaz de inhibir la degradación de carbidopa a hidrazina.

50 La sustancia capaz de inhibir la degradación de carbidopa a hidrazina comprende entacapona.

55 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel comprende aproximadamente 20 mg/ml de levodopa, 5 mg/ml de carbidopa y 20 mg/ml de entacapona.

60 En algunas realizaciones, una composición de gel farmacéutico como se describe en este documento que comprende uno o más inhibidores de COMT y al menos un compuesto activo adicional se caracteriza por una mayor estabilidad (por ejemplo, degradación reducida) del al menos un compuesto activo adicional, por ejemplo en relación con la observada para una composición por lo demás comparable que carece (o, en algunas realizaciones, contiene una cantidad absoluta o relativa diferente de) el inhibidor de COMT. En algunas de tales realizaciones, la estabilidad se evalúa a lo largo del tiempo (por ejemplo, después de que ha transcurrido un período de tiempo particular) y/o bajo condiciones de almacenamiento particulares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, dicha estabilidad aumentada se observa durante un período de tiempo que se extiende durante al menos 1 semana, 2 semanas, 5 semanas, 7 semanas, 10 semanas, 15 semanas, 20 semanas o más, por ejemplo, en condiciones de refrigeración. (por ejemplo, condiciones en las que la composición o composiciones se mantienen a una temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C y, preferiblemente, dentro de un rango de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 15 °C,

aproximadamente 0 °C a aproximadamente 12 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 8 °C, o de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C).

5 En algunas realizaciones, una composición de gel intra-intestinal proporcionada comprende y/o se prepara a partir de un gel caracterizado por un pH no superior a aproximadamente 5.7 y/o se mantiene a un pH no superior a aproximadamente 5.7. En algunas realizaciones, dichas composiciones proporcionadas que incluyen uno o más agentes activos (por ejemplo, levodopa, un DDI, un inhibidor de COMT, etc.) se caracterizan por una estabilidad mejorada de uno o más de dichos agentes activos en comparación con una composición de referencia relevante que difiere, por ejemplo, en valor de pH.

10 10 En algunas realizaciones, una composición de gel intra-intestinal se desoxigena (por ejemplo, mediante purga de nitrógeno). En algunas realizaciones, dichas composiciones proporcionadas que incluyen uno o más agentes activos se caracterizan por una estabilidad mejorada de uno o más de dichos agentes activos en comparación con una composición de referencia relevante que difiere, por ejemplo, en presencia y/o duración de tal desoxigenación.

15 15 En algunas realizaciones, una composición de gel farmacéutico incluye antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o ácido cítrico). En algunas realizaciones, dichas composiciones proporcionadas que incluyen uno o más agentes activos se caracterizan por una estabilidad mejorada de uno o más de dichos agentes activos en comparación con una composición de referencia relevante que difiere, por ejemplo, en presencia y/o cantidad (por ejemplo, valores absolutos 20 o relativos) de dichos antioxidantes.

En algunas realizaciones, la desoxigenación se combina con un pH reducido o un antioxidante.

25 25 En algunas realizaciones, una composición de gel proporcionada está sustancialmente libre de (por ejemplo, carece de niveles detectables y/o materiales de) un agente quelante de metales, tal como EDTA; en algunas realizaciones, una composición de gel proporcionada está sustancialmente libre de cualquier agente quelante de metales.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel se suministra en un recipiente protegido contra la luz.

30 30 En algunas realizaciones, uno o más principios activos (levodopa, inhibidor de la dopamina carboxilasa (carbidopa) e inhibidor de COMT (entacapona) están en forma de partículas, por ejemplo, que tienen un tamaño máximo de partícula que no excede de aproximadamente 80 µm, cuyas partículas puede, en algunas realizaciones, suspenderse en un portador (por ejemplo, en un portador acuoso); en algunas de tales realizaciones, el portador tiene una viscosidad de al menos 300 mPas, medida a una velocidad de cizallamiento moderada.

35 35 En algunas realizaciones, la viscosidad de una composición de gel intra-intestinal es de al menos 1800 mPas. En otra realización, la viscosidad está en el intervalo de 2200 a 4500 mPas.

40 40 Aunque un portador puede ser típicamente de tipo polisacárido y, por ejemplo, seleccionarse entre celulosa, metilcelulosa (MC), etilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sales de los mismos, goma xantano, carragenano y combinaciones de los mismos. el portador también puede ser un polímero sintético, como polivinilpirrolidona (PVP; Povidon) o ácido poliacrílico (PAA; Carbomer). Un portador ejemplar es la sal sódica de carboximetilcelulosa (NaCMC).

45 45 En algunas realizaciones, una composición de gel farmacéutico comprende aproximadamente 2 % (p/p) de levodopa micronizada, aproximadamente 0.5 % (p/p) de carbidopa micronizada, 2 % aproximadamente (p/p) de entacapona micronizada y 2.92 % aproximadamente (p/p) carboximetilcelulosa de sodio.

50 50 En algunas realizaciones, un valor de pH de una composición farmacéutica en gel se selecciona para que sea el valor de pH más bajo igual o mayor que aproximadamente 5.0 a aproximadamente 5.5 donde la viscosidad de un portador acuoso después de 12 días a 25 °C es al menos 300 mPas a una velocidad de corte moderada.

En algunas realizaciones, un portador de una composición farmacéutica en gel es NaCMC, y el valor de pH es 5.5 ± 0.2.

55 55 En algunos aspectos de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica en gel para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson).

60 60 En algunos aspectos de la presente invención, se proporciona un tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar por vía intraintestinal una composición farmacéutica en gel de acuerdo con ciertos aspectos de la presente invención como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel se administra de forma continua durante un período de menos de aproximadamente 16 horas al día.

65 65 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel se administra de forma continua durante un período superior a aproximadamente 16 horas al día.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel se administra de forma continua como tratamiento a largo plazo durante más de 1 día.

5 La presente invención proporciona el uso de entacapona en una composición farmacéutica en gel que comprende levodopa y carbidopa para inhibir la degradación de carbidopa a hidrazina.

10 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel para administración intra-intestinal comprende levodopa, un inhibidor de la dopamina descarboxilasa y un inhibidor de COMT, en donde la relación en peso del inhibidor de COMT al inhibidor de la dopamina descarboxilasa es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, o aproximadamente de 5:1 a aproximadamente 3:1.

15 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de gel para administración intra-intestinal comprende levodopa, un inhibidor de la dopamina descarboxilasa y un inhibidor de COMT, en la que la relación en peso del inhibidor de la dopamina descarboxilasa a levodopa es al menos aproximadamente 1:10.

20 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica en gel para administración intra-intestinal comprende levodopa, un inhibidor de la dopamina descarboxilasa y un inhibidor de COMT, en el que la levodopa, el inhibidor de la dopamina descarboxilasa y el inhibidor de COMT están en forma de partículas, y las partículas se suspenden en un portador acuoso y tienen un tamaño de partícula no superior a aproximadamente 80 μ m.

25 En algunas realizaciones, un método para prolongar la vida útil de un gel farmacéutico comprende proporcionar un primer gel que comprende levodopa y un inhibidor de la dopamina descarboxilasa e incluir un inhibidor de COMT en el primer gel.

30 En algunas realizaciones, un método para reducir la producción y/o acumulación de hidrazina en una composición farmacéutica que comprende levodopa y carbidopa y/o tras su administración comprende una etapa de incluir un inhibidor de COMT en las composiciones farmacéuticas.

35 Algunas realizaciones se establecen en las reivindicaciones dependientes.

Se obtendrá una comprensión más completa de la invención, así como otras características y ventajas de la misma, haciendo referencia a la siguiente descripción detallada leída junto con los dibujos adjuntos.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra un nivel ejemplar de producto de degradación de carbidopa DHPA frente al pH al final de una prueba de estabilidad de 10 días a 25 °C en una formulación de gel de levodopa/carbidopa/entacapona.

45 La Figura 2 es un gráfico que muestra un nivel ejemplar del producto de degradación de carbidopa DHPPA frente al pH al final de una prueba de estabilidad de 10 días a 25 °C en una formulación de gel de levodopa/carbidopa/entacapona.

50 La Figura 3 es un gráfico que muestra un nivel ejemplar de producto de degradación de entacapona RRT 11.8 frente al pH al final de una prueba de estabilidad de 10 días en una formulación de gel de levodopa/carbidopa/entacapona.

55 La Figura 4 es un gráfico que muestra un nivel ejemplar de viscosidad reducida frente al pH al final de una prueba de estabilidad de 12 días en una formulación de gel de levodopa/carbidopa/entacapona.

60 La Figura 5 es un gráfico que muestra niveles ejemplares de hidrazina producto de degradación de carbidopa durante una prueba de estabilidad de almacenamiento de 20 semanas en condición refrigerada (2-8 °C) en una formulación de gel de levodopa/carbidopa (curva superior) y un gel de formulación de levodopa/carbidopa/entacapona (curva inferior).

65 La Figura 6 es un gráfico que muestra niveles ejemplares de hidrazina producto de degradación de carbidopa durante una prueba de estabilidad de almacenamiento de 20 semanas en condición refrigerada (2-8 °C) en dos formulaciones de gel de levodopa/carbidopa/entacapona de diferente pH; curva superior pH 5.5 y curva inferior pH 5.0.

La Figura 6 es un gráfico que muestra estudios farmacocinéticos ejemplares de LECIGON™ frente a DUODOPA®. El eje Y representa el aumento del área bajo curva (AUC) de LECIGON™ por dosis de levodopa en comparación con DUODOPA® (es decir, aumento de la biodisponibilidad). El eje X muestra la dosis de levodopa de LECIGON™.

Definiciones

65 Como se usa en este documento, el término "agente de activación" se refiere a un agente cuya presencia o nivel se correlaciona con un nivel o actividad elevados de un objetivo, en comparación con el observado en ausencia del agente

(o con el agente en un nivel diferente). En algunas realizaciones, un agente activador es aquel cuya presencia o nivel se correlaciona con un nivel o actividad objetivo que es comparable o mayor que un nivel o actividad de referencia particular (por ejemplo, el observado en condiciones de referencia apropiadas, como la presencia de un agente activador conocido, por ejemplo, un control positivo).

5 Como se usa en este documento, el término "administración" se refiere a la administración de una composición a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede ser por cualquier vía apropiada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración puede ser bronquial (incluso mediante instilación bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, 10 intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, dentro de un órgano específico. (por ejemplo, intrahepático), mucoso, nasal, oral, rectal, subcutáneo, sublingual, tópico, traqueal (incluso por instilación intratraqueal), transdérmico, vaginal y vítreo. En algunas realizaciones, la administración puede implicar una dosificación intermitente. En algunas 15 realizaciones, la administración puede implicar una dosificación continua (por ejemplo, perfusión) durante al menos un período de tiempo seleccionado. Como se conoce en la técnica, la terapia con anticuerpos se administra comúnmente por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección intravenosa o subcutánea).

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" o "aproximadamente", según se aplica a uno o más 20 valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "aproximadamente" se refiere a un rango de valores que se encuentran dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) del valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto (excepto cuando dicho número excede el 100 % de un valor posible).

25 Dos eventos o entidades están "asociados" entre sí, como se usa ese término en este documento, si la presencia, nivel y/o forma de uno se correlaciona con la del otro. Por ejemplo, se considera que una entidad particular (por ejemplo, polipéptido, firma genética, metabolito, etc.) está asociada con una enfermedad, trastorno o afección particular, si su presencia, nivel y/o forma se correlaciona con la incidencia de y/o susceptibilidad a la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, en una población pertinente). En algunas realizaciones, dos o más entidades están 30 físicamente "asociadas" entre sí si interactúan, directa o indirectamente, de modo que están y/o permanecen en proximidad física entre sí. En algunas realizaciones, dos o más entidades que están asociadas físicamente entre sí están unidas covalentemente entre sí; En algunas realizaciones, dos o más entidades que están asociadas físicamente entre sí no están unidas covalentemente entre sí, sino que están asociadas de forma no covalente, por ejemplo, mediante enlaces de hidrógeno, interacción de van der Waals, interacciones hidrófobas, magnetismo y combinaciones de los mismos.

35 Como se usa en el presente documento, el término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra una composición. En algunas realizaciones ejemplares, los portadores pueden incluir líquidos estériles, tales como, por ejemplo, agua y aceites, incluyendo aceites de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo. y similares. En 40 algunas realizaciones, los portadores son o incluyen uno o más componentes sólidos.

Como se usa en este documento, el término "terapia de combinación" se refiere a aquellas situaciones en las que un sujeto se expone simultáneamente a dos o más regímenes terapéuticos (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos). En algunas realizaciones, se pueden administrar dos o más agentes simultáneamente; en algunas 45 realizaciones, tales agentes pueden administrarse secuencialmente; en algunas realizaciones, tales agentes se administran en regímenes de dosificación superpuestos.

50 Una "composición" o una "composición farmacéutica" de acuerdo con esta invención se refiere a la combinación de dos o más agentes como se describe en este documento para la coadministración o administración como parte del mismo régimen. No se requiere en todas las realizaciones que la combinación de agentes dé como resultado una mezcla física, es decir, la administración como coagentes separados es posible cada uno de los componentes de la composición; sin embargo, muchos pacientes o médicos en el campo pueden encontrar ventajoso preparar una composición que sea una mezcla de dos o más de los ingredientes en un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, lo que hace posible administrar los ingredientes componentes de la combinación al 55 mismo tiempo.

Como se usa en este documento, el término "comparable" se refiere a dos o más agentes, entidades, situaciones, conjuntos de condiciones, etc., que pueden no ser idénticas entre sí pero que son lo suficientemente similares para permitir la comparación entre ellas, de modo que se puedan extraer conclusiones razonablemente sobre la base de las 60 diferencias o similitudes observadas. En algunas realizaciones, conjuntos comparables de condiciones, circunstancias, individuos o poblaciones se caracterizan por una pluralidad de características sustancialmente idénticas y una o un pequeño número de características variadas. Los expertos en la técnica comprenderán, en contexto, qué grado de identidad se requiere en cualquier circunstancia dada para que dos o más de tales agentes, entidades, situaciones, conjuntos de condiciones, etc. se consideren comparables. Por ejemplo, los expertos en la 65 técnica apreciarán que conjuntos de circunstancias, individuos o poblaciones son comparables entre sí cuando se caracterizan por un número y tipo suficiente de características sustancialmente idénticas para garantizar una

conclusión razonable de que las diferencias en los resultados obtenidos o los fenómenos observados bajo o con diferentes conjuntos de circunstancias, individuos o poblaciones son causados por o indicativos de la variación en aquellas características que son variadas.

- 5 El término "agente de sustitución de la dopamina", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente cuya administración a un ser humano se correlaciona con niveles aumentados de dopamina en el cerebro en comparación con los observados sin tal administración. En algunas realizaciones, un agente de reemplazo de dopamina se caracteriza por la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. En algunas realizaciones, el agente de sustitución de la dopamina se selecciona del grupo que consiste en precursores metabólicos de la dopamina (por ejemplo, levodopa). Se conocen en la técnica diversas formulaciones y preparaciones comerciales de tales agentes, que incluyen ciertas formulaciones orales (por ejemplo, cápsulas o comprimidos), transdérmicas (por ejemplo, parche), parenterales (por ejemplo, subcutáneas, intravenosas, intratecales, etc., particularmente para infusión) y/u otras formulaciones (por ejemplo, gel, y particularmente gel intra-intestinal).
- 10 15 Como se usa en este documento, el término "forma de dosificación" se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente activo (por ejemplo, un agente terapéutico o de diagnóstico) para la administración a un sujeto. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas realizaciones, dicha cantidad es una cantidad de dosis unitaria (o una fracción completa de la misma) apropiada para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población pertinente (es decir, con un régimen de dosificación terapéutica). Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad total de una composición o agente terapéutico administrado a un sujeto particular es determinada por uno o más médicos asistentes y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.
- 20 25 Como se usa en este documento, el término "régimen de dosificación" se refiere a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente separadas por períodos de tiempo. En algunas realizaciones, un agente terapéutico dado tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas realizaciones, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales está separada entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas realizaciones, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales. En algunas realizaciones, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación son de la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas realizaciones, diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación son de diferentes cantidades. En algunas realizaciones, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis diferente de la primera cantidad de dosis. En algunas realizaciones, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis igual que la primera cantidad de dosis. En algunas realizaciones, un régimen de dosificación se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso. cuando se administra en una población pertinente (es decir, es un régimen de dosificación terapéutica).
- 30 35 40 45 Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a un agente no terapéutico que puede incluirse en una composición farmacéutica, por ejemplo, para proporcionar o contribuir a una consistencia deseada o efecto estabilizador. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares.
- 50 55 Como se usa en este documento, el término "gel" se refiere a un material viscoelástico cuyas propiedades reológicas lo distinguen, por ejemplo, de una solución, un sólido, etc. En algunas realizaciones, un material o composición se considera un gel si su almacenamiento El módulo (G') es mayor que su módulo (G''). En algunas realizaciones, una composición se considera un gel si hay redes reticuladas químicas o físicas en la solución, por ejemplo, a diferencia de las moléculas entrelazadas en una solución viscosa. En algunas realizaciones, una composición de gel puede estar o comprender partículas de un primer material suspendidas o distribuidas de otra manera dentro de una matriz. En algunas realizaciones, una matriz es o comprende del tipo polisacárido y, por ejemplo, puede seleccionarse entre celulosa, metilcelulosa (MC), etilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales, goma xantana, carragenina y combinaciones de los mismos, el portador también puede ser un polímero sintético, como polivinilpirrolidona (PVP; Povidon) o ácido poliacrílico (PAA; Carbómero). Un portador ejemplar es la sal sódica de carboximetilcelulosa (NaCMC).
- 60 65 Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a cualquier organismo al que se le administra o se puede administrar una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, un paciente padece o es susceptible a uno o más trastornos o afecciones (por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la dopamina, por ejemplo, un trastorno neurodegenerativo como la EP). En algunas realizaciones, un paciente muestra uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, a un paciente se le ha diagnosticado una o más enfermedades, trastornos o afecciones. En

algunas realizaciones, el paciente está recibiendo o ha recibido cierta terapia para diagnosticar y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección.

Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición en la que se formula un agente activo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el agente activo está presente en una cantidad de dosis unitaria apropiada para la administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población pertinente. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, empapados (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos destinados a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o spray de liberación controlada aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; sublingualmente; ocularmente transdérmicamente o nasal, pulmonar y otras superficies mucosas.

El término "velocidad de cizallamiento", como se usa en este documento, se refiere a una velocidad a la que se aplica a algún material una deformación progresiva de una sustancia material en la que superficies internas paralelas se deslizan unas sobre otras. Una "velocidad de cizallamiento moderada" como se usa en este documento se refiere a la velocidad de cizallamiento cuando el portador acuoso se agita moderadamente, típicamente correspondiente a una velocidad de cizallamiento de menos de aproximadamente 500 s^{-1} pero mayor de aproximadamente 20 s^{-1} donde el portador está casi a descanso.

El término "estable", cuando se aplica a las composiciones de la presente, significa que las composiciones mantienen uno o más aspectos de su estructura física y/o actividad durante un período de tiempo bajo un conjunto designado de condiciones. En algunas realizaciones, el período de tiempo es de al menos aproximadamente una hora; en algunas realizaciones, el período de tiempo es de aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente un (1) día, aproximadamente una (1) semana, aproximadamente dos (2) semanas, aproximadamente un (1) mes, aproximadamente dos (2) meses, aproximadamente tres (3) meses, aproximadamente cuatro (4) meses, aproximadamente cinco (5) meses, aproximadamente seis (6) meses, aproximadamente ocho (8) meses, aproximadamente diez (10) meses, aproximadamente doce (12) meses, aproximadamente veinticuatro (24) meses, aproximadamente treinta y seis (36) meses o más. En algunas realizaciones, el período de tiempo está dentro del rango de aproximadamente un (1) día a aproximadamente veinticuatro (24) meses, aproximadamente dos (2) semanas a aproximadamente doce (12) meses, aproximadamente dos (2) meses a aproximadamente cinco (5) meses, etc. En algunas realizaciones, las condiciones designadas son condiciones ambientales (por ejemplo, a temperatura ambiente y presión ambiental). En algunas realizaciones, las condiciones designadas son condiciones fisiológicas (por ejemplo, *in vivo* o aproximadamente a 37°C , por ejemplo, en suero o en solución salina tamponada con fosfato). En algunas realizaciones, las condiciones designadas están en almacenamiento en frío (por ejemplo, a o por debajo de aproximadamente 4°C , -20°C o -70°C). En algunas realizaciones, las condiciones designadas están en la oscuridad.

Como se usa en este documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir el grado o extensión total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto en las artes biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a completarse y/o proceden a la completitud o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término "sustancialmente" se usa en el presente documento para capturar la posible falta de integridad inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

Como se usa en este documento, la frase "agente terapéutico" o "agente activo" (por ejemplo, "compuesto activo") en general se refiere a cualquier agente que provoque un efecto farmacológico deseado cuando se administra a un organismo. En algunas realizaciones, se considera que un agente es un agente terapéutico si demuestra un efecto estadísticamente significativo en una población apropiada. En algunas realizaciones, la población apropiada puede ser una población de organismos modelo. En algunas realizaciones, una población apropiada puede definirse por varios criterios, tales como un cierto grupo de edad, género, antecedentes genéticos, condiciones clínicas preexistentes, etc. En algunas realizaciones, un agente terapéutico es una sustancia que puede usarse para aliviar, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, retrasar el inicio, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas realizaciones, un "agente terapéutico" es un agente que ha sido o debe ser aprobado por una agencia gubernamental antes de que pueda comercializarse para su administración a seres humanos. En algunas realizaciones, un "agente terapéutico" es un agente para el que se requiere prescripción médica para su administración a seres humanos.

Como se usa en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que produce el efecto deseado para el que se administra. En algunas realizaciones, el término se refiere a una cantidad que es suficiente, cuando se administra a una población que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección de acuerdo con un régimen de dosificación terapéutico, para tratar la enfermedad, trastorno y/o enfermedad o afección. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que reduce la incidencia y/o gravedad de,

5 y/o retrasa la aparición de, uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos en la técnica
 apreciarán que el término "cantidad terapéuticamente eficaz" no requiere de hecho que se logre un tratamiento
 satisfactorio en un individuo en particular. Más bien, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser aquella cantidad
 que proporciona una respuesta farmacológica deseada particular en un número significativo de sujetos cuando se
 10 administra a pacientes que necesitan dicho tratamiento. En algunas realizaciones, la referencia a una cantidad
 terapéuticamente eficaz puede ser una referencia a una cantidad medida en uno o más tejidos específicos (por
 ejemplo, un tejido afectado por la enfermedad, trastorno o afección) o fluidos (por ejemplo, sangre, saliva, suero, sudor,
 lágrimas, orina, etc.). Los expertos en la técnica apreciarán que, en algunas realizaciones, se puede formular y/o
 15 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente o terapia particular en una sola dosis. En algunas
 realizaciones, se puede formular y/o administrar un agente terapéuticamente eficaz en una pluralidad de dosis, por
 ejemplo, como parte de un régimen de dosificación.

15 Como se usa en este documento, el término "tratamiento" (también "tratar" o "tratar") se refiere a cualquier
 administración de una sustancia (por ejemplo, anticuerpos anti-receptor de tirosina quinasas o antagonistas de
 receptor de tirosina quinasa) que alivia, mejora, mejora parcial o completamente, revive, inhibe, retrasa el inicio, reduce
 20 la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno
 y/o afección particular (por ejemplo, cáncer). Dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la
 enfermedad, trastorno y/o afección pertinente y/o de un sujeto que exhibe solo signos tempranos de la enfermedad,
 trastorno y/o condición. Alternativa o adicionalmente, tal tratamiento puede ser de un sujeto que exhibe uno o más
 25 signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección pertinente. En algunas realizaciones, el tratamiento
 puede ser de un sujeto al que se le ha diagnosticado que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En
 algunas realizaciones, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de
 susceptibilidad que están correlacionados estadísticamente con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad,
 trastorno y/o afección pertinente.

25 La expresión "dosis unitaria", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad administrada como una dosis
 única y/o en una unidad físicamente discreta de una composición farmacéutica. En muchas realizaciones, una dosis
 30 unitaria contiene una cantidad predeterminada de un agente activo. En algunas realizaciones, una dosis unitaria
 contiene una sola dosis completa del agente. En algunas realizaciones, se administra más de una dosis unitaria para
 lograr una dosis única total. En algunas realizaciones, se requiere, o se espera que se requiera, la administración de
 35 múltiples dosis unitarias para lograr el efecto deseado. Una dosis unitaria puede ser, por ejemplo, un volumen de
 líquido (por ejemplo, un portador aceptable) que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes
 terapéuticos, una cantidad predeterminada de uno o más agentes terapéuticos en forma sólida, una formulación de
 liberación sostenida o un dispositivo de administración de fármaco que contiene una cantidad predeterminada de uno
 40 o más agentes terapéuticos, etc. Se apreciará que puede estar presente una dosis unitaria en una formulación que
 incluye cualquiera de una variedad de componentes además del agente o agentes terapéuticos. Por ejemplo, se
 pueden incluir portadores aceptables (por ejemplo, portadores farmacéuticamente aceptables), diluyentes,
 estabilizadores, tampones, conservantes, etc., como se describe más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán
 45 que, en muchas realizaciones, una dosis diaria total apropiada de un agente terapéutico particular puede comprender
 una porción, o una pluralidad, de dosis unitarias, y puede ser decidido, por ejemplo, por el médico tratante, dentro del
 alcance del buen juicio médico. En algunas realizaciones, el nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u
 organismo particular puede depender de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la
 50 gravedad del trastorno; actividad del compuesto activo específico empleado; composición específica empleada; edad,
 peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración y velocidad de excreción del compuesto
 activo específico empleado; duración del tratamiento; fármacos y/o terapias adicionales usados en combinación o
 coincidentemente con el compuesto o compuestos específicos empleados, y factores similares bien conocidos en la
 técnica médica.

50 Descripción detallada de ciertas realizaciones

55 La siguiente descripción es solo para ilustración y exemplificación de la invención y no pretende limitar la invención a
 las realizaciones específicas descritas.

55 A menos que se defina de otro modo, los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que el comúnmente
 entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

60 Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas y/o
 metodologías para tratar ciertas enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la dopamina. En muchas
 realizaciones, la presente invención se refiere a composiciones y/o metodologías para el tratamiento de enfermedades
 neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson), en lo que sigue a continuación se hace referencia
 65 frecuentemente como EP). En particular, la presente invención se refiere a la administración intra-intestinal
 (típicamente duodenal o yeyunal) de agentes de reemplazo de dopamina, un inhibidor de COMT (entacapona), junto
 con agentes de reemplazo de dopamina (levodopa) y un inhibidor de la dopamina descarboxilasa (carbidopa), en el
 contexto de una composición farmacéutica que se caracteriza por estar en forma de gel. En muchas realizaciones, los
 70 tres componentes se administran por vía intra-intestinal y, a menudo, en la misma composición (es decir, en la misma
 forma de dosificación unitaria).

Enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la dopamina

- 5 En muchas realizaciones, la presente divulgación se refiere al tratamiento de una o más enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con la dopamina. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere particularmente al tratamiento de pacientes que responden a la levodopa.
- 10 Como se señaló anteriormente, la dopamina es un neurotransmisor. La dopamina desempeña una serie de funciones importantes en el sistema nervioso, y varias enfermedades, trastornos y afecciones importantes están asociados con la disfunción en el sistema de la dopamina. En algunas realizaciones, una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la dopamina puede asociarse con un nivel y/o actividad alterados de la dopamina en una o más áreas o tejidos relevantes del sistema nervioso (por ejemplo, en el cerebro o una región particular del mismo) en relación con el observado en ausencia de la enfermedad, trastorno o afección. En muchas realizaciones, tal nivel alterado es un nivel disminuido.
- 15 15 Las enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la dopamina ejemplares pueden incluir albinismo, enfermedad de Alzheimer, amблиopía, síndrome de Angelman, neuropatía óptica isquémica anterior, afasia, dolor de espalda, depresión, deficiencia de dopamina beta-hidroxilasa, drogas (por ejemplo, alcohol, cocaína, opiáceos) dependencia/abuso, dislexia, parálisis cerebral distónica, enfermedad de Huntington, síncope hipotensivo, trastorno del control de impulsos, carcinoma medular, enfermedad de la neurona motora, trastornos del movimiento, atrofia multisistémica, hipotensión ortostática, intolerancia ortostática, enfermedad de Parkinson, enfermedad por priones, síndrome de piernas inquietas, enfermedades de la retina, esquizofrenia, lesión de la médula espinal, atrofia muscular espinal, ataxia espinocerebelosa, accidente cerebrovascular, carcinoma de tiroides, neoplasia de tiroides, síndrome de Tourette, etc.
- 20 25 En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con la dopamina pueden ser o comprender uno o más trastornos proliferativos (por ejemplo, cánceres), afecciones inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, etc., y combinaciones de los mismos.
- 30 30 En muchas realizaciones, las enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con la dopamina son trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, EP, AD, HD).
- 35 40 Las realizaciones de la presente divulgación son particularmente pertinentes para el tratamiento de la EP. En general, un paciente al que se administra la terapia como se describe en el presente documento puede estar en cualquier fase de la EP. En muchas realizaciones, sin embargo, un paciente con EP se encuentra en una fase de moderada a avanzada, por ejemplo, compatible con Hoehn y Yahr (H&Y) estadio II o superior. En algunas realizaciones, un paciente con EP está experimentando fluctuaciones motoras e hiper/discinesia. En algunas realizaciones, un paciente con EP ha recibido terapia previa con uno o más tratamientos convencionales como se describe en este documento (por ejemplo, que implican una dosificación intermitente y/o la exposición del paciente a un agente o agentes activos).
- 45 50 En algunas realizaciones particulares, un paciente con EP puede haber recibido terapia previa con levodopa oral y estar experimentando fluctuaciones motoras. En algunas realizaciones, la presente divulgación propone que tales fluctuaciones motoras pueden resultar, al menos hasta cierto punto, de la estimulación dopamínérgetica pulsátil, en algunas situaciones agravadas por una vida media corta y/o absorción errática (por ejemplo, como puede resultar del vaciamiento gástrico) de la terapia con levodopa oral. En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona la idea de que ciertas composiciones proporcionadas en el presente documento (que incluyen específicamente ciertas composiciones de gel para administración intra-intestinal que incluyen como agentes activos cada uno de (a) un agente de reemplazo de dopamina; (b) un DDI; y (c) un inhibidor de COMT) puede proporcionar varias ventajas en el tratamiento de dichos pacientes. Sin desear estar ligado a ninguna teoría en particular, se propone que tales composiciones puedan alcanzar Lograr una estimulación dopamínérgetica sustancialmente continua en estos (y otros) pacientes, mejorando así el resultado terapéutico y, en particular, reduciendo el riesgo de desarrollar o empeorar las fluctuaciones motoras.
- 55 60 El paciente puede tratarse con unos pocos comprimidos al día, pero normalmente recibe un cóctel de medicamentos anti-Parkinson. El paciente también puede ser tratado con una estimulación dopamínérgetica más continua tal como Levodopa Carbidopa Intestinal Gel (DUODOPA®, DUOPA®), Apomorfina, DBS y/o parche o una combinación de los mismos.
- 65 La terapia recomendada actualmente para enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la dopamina a menudo incluye la administración de dopamina, de un compuesto precursor (por ejemplo, levodopa, melevodopa, etilevodopa) que se convierte metabólicamente en dopamina después de la administración, o de otro tipo de dopamina. agente de reemplazo. En particular, el precursor metabólico levodopa se administra comúnmente en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones neurodegenerativas relacionadas con la dopamina, particularmente tales como la EP.

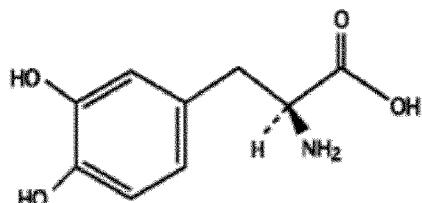
Agentes de reemplazo de dopamina

Como se señaló anteriormente, muchas enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la dopamina están asociados con niveles reducidos de dopamina en uno o más tejidos o sitios relevantes. La terapia recomendada a menudo incluye la administración de dopamina o de un compuesto precursor que se convierte metabólicamente en dopamina después de la administración. En particular, dado que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica,

- 5 los agentes alternativos que lo hacen son particularmente deseables para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones neurodegenerativas relacionadas con la dopamina, particularmente tales como la EP. Dichos agentes se denominan en el presente documento "agentes de sustitución de la dopamina" e incluyen, por ejemplo, precursores metabólicos de la dopamina (levodopa). Se conocen en la técnica diversas formulaciones y preparaciones comerciales de tales agentes, que incluyen ciertas orales (por ejemplo, cápsulas o comprimidos), transdérmicas (por ejemplo, parche), parenterales (por ejemplo, subcutáneas, intravenosas, intratecales, etc., particularmente para infusión) y/u otras formulaciones (por ejemplo, gel, y particularmente gel intra-intestinal).
- 10

La terapia con levodopa es actualmente un tratamiento estándar para el tratamiento de la EP.

- 15 La levodopa, un aminoácido aromático, es un compuesto cristalino blanco, ligeramente soluble en agua, con un peso molecular de 197.2. Se designa químicamente como ácido (-)-L-α-amino-β- (3,4-dihidroxibenceno) propanoico. Su fórmula empírica es C₉H₁₁NO₄ y su fórmula estructural es:



- 20 La levodopa es un precursor metabólico no sólo de la dopamina, sino también de otros neurotransmisores como la norepinefrina (noradrenalina) y la epinefrina (adrenalina), ambos miembros, como la dopamina, de la clase de las catecolaminas.

- 25 La dosificación y administración de levodopa, en particular a sujetos que padecen EP, pueden presentar desafíos. Antes de que los individuos desarrollen síntomas clínicos de EP, ya habrán perdido del 50 al 60 % de las neuronas de dopamina en el cerebro, lo que resultará en una reducción correspondiente de aproximadamente el 70 al 80 % en la concentración de dopamina. En las primeras etapas de la enfermedad, las neuronas supervivientes todavía pueden absorber levodopa, almacenarla como dopamina y liberarla lentamente con el tiempo de manera continua y relativamente constante a pesar de los niveles plasmáticos fluctuantes de levodopa debido a la corta vida media de la levodopa y la frecuencia impredecible absorción intestinal del medicamento oral. Sin embargo, con la enfermedad progresiva, mueren más neuronas de dopamina y se pierde esta capacidad de amortiguación.
- 30

- 35 Por lo tanto, con el tiempo los pacientes comienzan a notar que los efectos beneficiosos de la levodopa duran unas pocas horas y luego disminuyen o desaparecen, un fenómeno conocido como fluctuaciones motoras. A medida que se pierden más neuronas de dopamina, la respuesta clínica de un paciente reflejará más de cerca las fluctuaciones en las concentraciones de levodopa en sangre y, finalmente, la respuesta de levodopa puede durar solo 1 o 2 horas para luego desaparecer. Debido a la pérdida de la capacidad amortiguadora, los receptores de dopamina estarán expuestos a concentraciones fluctuantes de dopamina resultantes de los niveles fluctuantes de levodopa plasmática.
- 40 45 Cuando la concentración de dopamina derivada de la levodopa en el cerebro es demasiado alta, el paciente experimenta discinesias (movimientos de giro) y cuando la concentración de dopamina en el cerebro es demasiado baja, los síntomas de la EP vuelven. Esto crea una ventana terapéutica que se estrecha progresivamente con el tiempo. Una vez que un paciente presenta discinesias, la adición de más medicación con dopamina aumentará las discinesias, mientras que una reducción de la medicación con dopamina aumentará el tiempo de inactividad, donde los síntomas de la EP vuelven.

- 50 La estimulación pulsátil con dopamina obtenida con las formulaciones de levodopa oral se reduce sólo algo con las formulaciones tradicionales de levodopa oral de liberación sostenida. Se continúan explorando formulaciones alternativas y estrategias de dosificación con la esperanza de mejorar la administración eficaz de levodopa. La presente divulgación proporciona tecnologías para lograr una administración mejorada de levodopa, en particular en combinación con un inhibidor de DDI y COMT, específicamente proporcionando composiciones y métodos que logran una exposición controlada a cada uno de estos agentes con un beneficio sorprendente para el sujeto. Además, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones de combinación (por ejemplo, composiciones que incluyen cada uno de levodopa, un DDI y un inhibidor de COMT [particularmente entacapona]) que, como se demuestra en el presente documento, mejoran sorprendentemente la estabilidad de la levodopa, en algunas realizaciones incluso cuando se compara con formulaciones alternativas de los mismos tres agentes.
- 55

En algunas realizaciones, de acuerdo con la presente invención, la levodopa puede administrarse oralmente. En algunas realizaciones, de acuerdo con la presente invención, la levodopa se puede administrar por vía intra-intestinal.

De acuerdo con la presente invención, la levodopa se puede administrar en formato de gel. En algunas realizaciones particulares, la levodopa se puede administrar por vía intra-intestinal en un formato de gel.

- 5 Se conocen en la técnica varios formatos para la administración de levodopa y sus composiciones. Algunas de estas composiciones incluyen inhibidores particulares de enzimas asociadas con la degradación metabólica de levodopa. Por ejemplo, los comprimidos PARCOPA® contienen levodopa y carbidopa, y se caracterizan por una rápida desintegración en la lengua que no requiere agua para ayudar a disolver o tragar; SINEMET® y SINEMET®CR son comprimidos de liberación sostenida que contienen levodopa y carbidopa; Los comprimidos KINSON® contienen tanto levodopa como carbidopa; Los comprimidos MADOPAR® contienen levodopa e clorhidrato de benserazida; y STALEVO® son comprimidos que contienen levodopa, carbidopa y entacapona.

Además, DUODOPA® es un gel intestinal que contiene una combinación de levodopa y carbidopa en una proporción de 4 a 1 que se describe como una infusión intestinal continua de levodopa. Se ha informado que el uso de este formato de gel reduce las fluctuaciones motoras y aumenta el tiempo de activación para los pacientes (por ejemplo, con EP avanzada), en relación con el observado con las formulaciones orales. Se considera que las fluctuaciones motoras y las hiperdiscinesias se reducen en los pacientes que reciben DUODOPA® (en relación con los que reciben terapia oral) porque las concentraciones plasmáticas de levodopa se mantienen a un nivel constante dentro de una ventana terapéutica. DUODOPA® se administra a través de un tubo insertado directamente en el duodeno. La levodopa se absorbe rápida y eficazmente en el intestino a través de un sistema de transporte de aminoácidos de alta capacidad. La levodopa tiene la misma biodisponibilidad (81-98 %) cuando se administra a través del gel DUODOPA® que cuando se administra en forma de comprimido. Sin embargo, la variación en la concentración plasmática de levodopa/dopamina dentro de un individuo es considerablemente menor cuando la levodopa se administra a través del gel DUODOPA® (en comparación con un comprimido); Se ha propuesto que tal variación reducida puede atribuirse a la administración intestinal continua lograda por el gel DUODOPA®, que evita la influencia de la tasa de vaciado gástrico sobre la tasa de absorción. Con una dosis matinal alta inicial de gel intestinal DUODOPA®, el nivel plasmático terapéutico de levodopa/dopamina se alcanza en 10-30 minutos.

30 Las composiciones farmacéuticas particulares disponibles de levodopa, que incluyen comprimidos de STALEVO®, se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. Nos. 6.500.867 B1 y 6.797.732 B2. Las composiciones farmacéuticas orales que comprenden levodopa, carbidopa y entacapona se divultan en los documentos WO 2008/053297, WO 2012/147099, US 2006/0222703 y WO 2009/098661. Ciertas composiciones en gel de levodopa, y en particular formatos de gel intra-intestinal tales como DUODOPA®, se describen, por ejemplo, en los documentos US 5.635.213 y EP 0670713 B1.

35 La información de prescripción de PARCOPA® indica que se suministra en tres concentraciones: PARCOPA® 25/100, que contiene 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa; PARCOPA® 10/100, que contiene 10 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa; y PARCOPA® 25/250, que contiene 25 mg de carbidopa y 250 mg de levodopa. Los ingredientes inactivos son aspartamo, ácido cítrico, crospovidona, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, sabor a menta natural y artificial y bicarbonato de sodio. PARCOPA® 10/100 y 25/250 también contienen laca de aluminio FD&C blue # 2 HT. PARCOPA® 25/100 también contiene óxido de hierro amarillo 10. PARCOPA® está indicado en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante), parkinsonismo postencefálico y parkinsonismo sintomático que puede seguir a una lesión del sistema nervioso por intoxicación por monóxido de carbono y/o intoxicación por manganeso. PARCOPA® está indicado en estas condiciones para permitir la administración de dosis más bajas de levodopa con reducción de náuseas y vómitos, con titulación de dosis más rápida, con una respuesta algo más suave y con piridoxina suplementaria (vitamina B6). La dosis recomendada implica el inicio con un comprimido de PARCOPA® 25/100 tres veces al día. Este esquema de dosificación proporciona 75 mg de carbidopa por día. La dosis puede aumentarse en un comprimido cada día o cada dos días, según sea necesario, hasta alcanzar una dosis de ocho comprimidos de PARCOPA® 25/100 al día. Si se usa PARCOPA® 10/100, la dosis se puede iniciar con un comprimido tres o cuatro veces al día. Sin embargo, esto no proporcionará una cantidad adecuada de carbidopa para muchos pacientes. La dosis puede aumentarse en un comprimido cada día o cada dos días hasta alcanzar un total de ocho comprimidos (2 comprimidos cuatro veces al día).

55 La información de prescripción proporcionada con los comprimidos SINEMET® las describe como "una combinación de carbidopa y levodopa" e indica "el tratamiento de la enfermedad de Parkinson". Los comprimidos de SINEMET® contienen 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa y se dosifican tres veces al día. La dosis puede aumentarse en un comprimido cada día o día por medio, según sea necesario, hasta una dosis diaria máxima de ocho comprimidos. SINEMET® no debe administrarse a un sujeto que de otro modo esté expuesto a levodopa; La dosificación de SINEMET® no debe iniciarse hasta al menos doce horas después de que se haya descontinuado otra administración de levodopa.

65 La información de prescripción de los comprimidos de KINSON® indica que contienen 100 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa anhidra. Los comprimidos también contienen los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, talco purificado, povidona, estearato de magnesio, amarillo de quinolina CI 47005. Los comprimidos de KINSON® están aprobadas para el tratamiento de la EP y el síndrome de Parkinson. Se dice que son útiles para aliviar muchos de los síntomas del parkinsonismo, en particular la

- rigidez y la bradicinesia, y también se informa que con frecuencia son útiles en el tratamiento del temblor, disfagia, sialorrea y postura. La inestabilidad asociada con la enfermedad y el síndrome de Parkinson. Al igual que con muchos otros productos combinados de levodopa/carbidopa, no se recomienda la administración de KINSON® a pacientes que reciben otro tratamiento con levodopa; La administración de levodopa debe suspenderse al menos 12 horas antes del inicio de la terapia con KINSON®. Se recomienda una dosificación titulada, de modo que la dosis se adapte a cada paciente individual, aunque se observa que la dopamina descarboxilasa periférica está saturada por carbidopa en aproximadamente 70-100 mg por día y que los pacientes que reciben menos de esta cantidad tienen más probabilidades de experimentar náuseas y vómitos.
- 5 10 De acuerdo con su información de prescripción, MADOPAR® se describe como "un medicamento utilizado en la enfermedad de Parkinson" que contiene "clorhidrato de benserazida/levodopa". Los comprimidos de MADOPAR® contienen 50 mg de levodopa y 12.5 mg de clorhidrato de benserazida; La dosis recomendada es de cuatro a ocho cápsulas al día.
- 15 20 La información de prescripción proporcionada con los comprimidos de STALEVO® los describe como "combinación de carbidopa, levodopa y entacapona" e indica que son para uso en "el tratamiento de la enfermedad de Parkinson". Los comprimidos de STALEVO® contienen 50 mg de carbidopa, 200 mg de levodopa y 200 mg de entacapona; La dosis máxima recomendada es de seis comprimidos en un período de 24 horas.
- 25 30 35 La información de prescripción proporcionada con DUOPOPA® indica que el gel contiene 20 mg de levodopa y 5 mg de carbidopa monohidrato por 1 ml de gel. Los ingredientes inactivos incluyen carmelosa sódica y agua purificada. DUOPOPA® está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática avanzada con graves fluctuaciones motoras a pesar del tratamiento oral optimizado. Se recomienda que se confirme una respuesta clínica positiva a DUOPOPA® administrado a través de una sonda nasoduodenal temporal antes de insertar una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) permanente. DUOPOPA® también se puede administrar directamente al intestino delgado del paciente. DUOPOPA® está destinado a la administración intestinal continua durante el día. Se recomienda la administración con una bomba portátil (específicamente, la bomba DUOPOPA® heredada de CADD (CE 0473)) directamente en el duodeno mediante un tubo permanente a través de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) con un tubo transabdominal externo y un tubo intestinal interno, especialmente para administración a largo plazo. Alternativamente, se puede considerar una gastroyeyunostomía radiológica si la PEG no es adecuada por algún motivo. Se recomienda utilizar una sonda nasoduodenal temporal para saber si el paciente responde favorablemente a este método de tratamiento y ajustar la dosis antes de iniciar el tratamiento con una sonda permanente. La dosis se ajusta típicamente a una respuesta clínica óptima para el paciente individual, lo que significa maximizar el tiempo ON funcional durante el día minimizando el número de fases OFF y el tiempo OFF (bradicinesia) y minimizando el tiempo de ON con discinesia incapacitante. Se recomienda que, al menos inicialmente, DUOPOPA® se administre inicialmente como monoterapia (es decir, administrado a un sujeto que no recibe simultáneamente otra terapia).
- 40 45 50 55 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona y/o utiliza una composición farmacéutica en gel para la administración intra-intestinal de levodopa. En algunas realizaciones, dicha composición comprende aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 85 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 95 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 105 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 115 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 135 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 145 mg/ml o aproximadamente 150 mg/ml de levodopa. En algunas realizaciones, dicha composición comprende aproximadamente, 10 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, 10 mg/ml a aproximadamente 140 mg/ml, 10 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml, 10 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, 10 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml, 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 85 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml de levodopa.
- 60 En algunas realizaciones, la presente divulgación puede proporcionar o utilizar una composición farmacéutica para la administración oral de levodopa. En algunas realizaciones, dicha composición comprende aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg o aproximadamente 300 mg de levodopa.

Inhibidor de dopamina descarboxilasa (DDI)

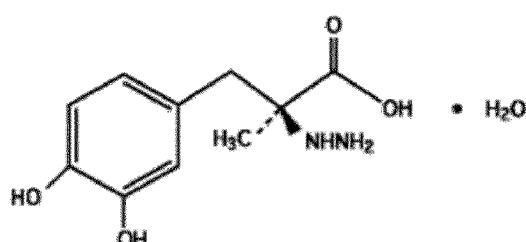
La levodopa tiene una vida media corta en el cuerpo, de 30 a 60 minutos, y tras la ingesta de levodopa sola, más del 90 % se metaboliza a dopamina antes de que la levodopa llegue al cerebro. Por lo tanto, muchos protocolos para administrar levodopa implican la administración de grandes dosis, que luego conducen a altas concentraciones extracerebrales de dopamina que a menudo pueden ir acompañadas de náuseas y otros efectos secundarios

5 adversos. Por tanto, para aumentar la biodisponibilidad de la levodopa y reducir sus efectos secundarios, la levodopa se suele administrar junto con un inhibidor de la dopamina descarboxilasa (DDI), típicamente carbidopa (L-2-hidrazino-3- (3,4-dihidroxifenil) -2- ácido metilpropanoico) o benserazida (DL-2'-(2,3,4-trihidroxibencil) serina hidrazida), que inhibe la conversión de levodopa en dopamina fuera del cerebro y que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

10 Carbidopa

La carbidopa, un inhibidor de la descarboxilación de aminoácidos aromáticos, es un compuesto cristalino blanco, ligeramente soluble en agua, con un peso molecular de 244.2. Se designa químicamente como ácido (-)-L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxibenceno) propanoico monohidrato.

15 La carbidopa a menudo existe y/o se utiliza en forma de monohidrato, que tiene un peso molecular de 226.3. Su fórmula empírica es $C_{10}H_{14}N_2O_4 \times H_2O$, y su fórmula estructural es:



20 En muchas realizaciones, la referencia a una cantidad de carbidopa en peso o porcentaje en peso puede entenderse como la cantidad encontrada en ese peso (o porcentaje en peso) de carbidopa monohidrato (es decir, puede entenderse o entenderse como una cantidad equivalente al peso indicado de carbidopa monohidrato).

25 La carbidopa está disponible en una variedad de formatos para su administración a pacientes. Por ejemplo, la carbidopa se comercializa como comprimido oral con el nombre de Lodosyn. Los comprimidos de Lodosyn contienen 25 mg de carbidopa y están indicados para su uso con carbidopa-levodopa o con levodopa en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante), parkinsonismo postencefálico y parkinsonismo sintomático, que puede seguir a una lesión del sistema nervioso por intoxicación por monóxido de carbono y/o intoxicación por manganeso. En particular, Lodosyn se utiliza con carbidopa-levodopa en pacientes para los que la dosis de carbidopa-levodopa proporciona una dosis diaria inferior a la adecuada (normalmente 70 mg diarios) de carbidopa. Se dice en particular que Lodosyn se usa con levodopa en el paciente ocasional cuyo requerimiento de dosificación de carbidopa y levodopa requiere una titulación separada de cada medicamento. Se ha informado que el uso de Lodosyn con carbidopa-levodopa o con levodopa permite la administración de dosis más bajas de levodopa con náuseas y vómitos reducidos, titulación de la dosis más rápida y con una respuesta algo más suave que la observada de otra manera con la administración del medicamento formato pertinente/régimen de levodopa. Sin embargo, se observa que no se ha demostrado que los pacientes con respuestas marcadamente irregulares ("intermitentes") a la levodopa se beneficien con la adición de carbidopa. La dosis de Lodosyn debe ser ajustada. Se dice que la mayoría de los pacientes responden a una dosis de proporción 1:10 de carbidopa y levodopa, siempre que la dosis diaria de carbidopa sea de 70 mg o más al día. La dosis diaria máxima que se debe administrar a los sujetos que reciben Lodosyn (ya sea como la única fuente de carbidopa o en combinación con un producto de levodopa/carbidopa) no debe exceder los 200 mg.

45 Como se discutió anteriormente, la carbidopa también está disponible en ciertos formatos en los que se proporciona en combinación con levodopa (por ejemplo, formatos orales y formatos de gel intra-intestinal).

50 La presente divulgación proporciona y/o utiliza una composición farmacéutica en gel. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición de gel (por ejemplo, para administración intra-intestinal) que comprende un agente farmacéuticamente activo que comprende o consiste en carbidopa en combinación con un agente de reemplazo de dopamina (por ejemplo, levodopa) y un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona).

55 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona y/o utiliza una composición en gel (por ejemplo, Para administración intra-intestinal) que comprende aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 1.0 mg/ml, aproximadamente 1.5 mg/ml, aproximadamente 2.0 mg/ml, 2.5 mg/ml, aproximadamente 3.0 mg/ml, aproximadamente 3.5 mg/ml, aproximadamente 4.0 mg/ml, aproximadamente 4.5 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 5.5 mg/ml, aproximadamente 6.0 mg/ml, aproximadamente 6.5 mg/ml, aproximadamente 7.0 mg/ml, aproximadamente 7.5 mg/ml, aproximadamente 8.0 mg/ml, aproximadamente 8.5 mg/ml, aproximadamente 9.0 mg/ml, aproximadamente 9.5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 12.5

5 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 17.5 mg/ml o aproximadamente 20 mg/ml de carbidopa. En algunas realizaciones, dicha composición comprende de aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 2.5 mg/ml a 22.5 mg/ml, de aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 17.5 mg/ml, aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 12.5 mg/ml, o aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de carbidopa.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona y/o utiliza una composición farmacéutica en gel para la administración intra-intestinal de inhibidores de la dopamina descarboxilasa. En algunas realizaciones, dicho compuesto comprende aproximadamente 2.5 mg/ml, aproximadamente 5.0 mg/ml, aproximadamente 7.5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 12.5 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 17.5 mg/ml, o aproximadamente 20 mg/ml de uno o más inhibidores de la dopamina descarboxilasa. En algunas realizaciones, dicha composición comprende de aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 2.5 mg/ml a 22.5 mg/ml, de aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 17.5 mg/ml, aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 12.5 mg/ml, o aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 10.0 mg/ml de uno o más inhibidores de la dopamina descarboxilasa.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación puede proporcionar o utilizar una composición farmacéutica para la administración oral de DDI. En alguna composición comprende de aproximadamente 12.5 mg a aproximadamente 75 mg de uno o más DDI.

Inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)

20 En algunas realizaciones, las características de la presente invención incluyen el reconocimiento de que se pueden lograr ciertos efectos beneficiosos y/o evitar problemas mediante la administración de un inhibidor de COMT en una composición de gel, y particularmente en una composición de gel intra-intestinal, en combinación con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, con levodopa y/o con un DDI). La presente divulgación demuestra, por ejemplo, que la administración intra-intestinal de un inhibidor de COMT en una composición farmacéutica en gel tiene un beneficio particular para los sujetos que reciben terapia con un precursor de dopamina, y particularmente con levodopa. De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de COMT es entacapona.

25 En algunas realizaciones, dicha administración permite una exposición reducida de los sujetos a levodopa en relación con la requerida con otros formatos y/o regímenes para la administración de levodopa (por ejemplo, sola, en combinación con un DDI (por ejemplo, carbidopa), y/o en un formato diferente).

30 Alternativa o adicionalmente, tal administración puede reducir los efectos negativos (por ejemplo, el nivel de hidrazina) en sujetos que reciben terapia con levodopa y DDI (por ejemplo, carbidopa). Además, la presente divulgación demuestra específicamente características mejoradas de estabilidad en almacenamiento para ciertas composiciones de gel cuando se incluye un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona) en la composición.

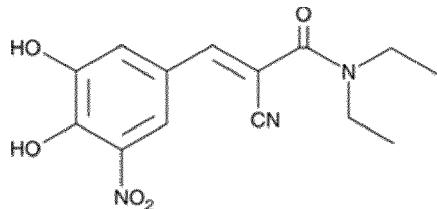
35 En algunos aspectos, la presente divulgación establece tales características mejoradas de estabilidad en almacenamiento para composiciones de gel farmacéuticas que contienen levodopa y carbidopa; es decir, la presente divulgación demuestra tales características mejoradas de estabilidad en almacenamiento cuando se incluye un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona) en una composición de gel que comprende levodopa y carbidopa en comparación con una composición por lo demás comparable que carece del inhibidor de COMT. Como entenderán los expertos en la técnica que lean la presente divulgación, los hallazgos ejemplificados en el presente documento pueden generalizarse razonablemente a otras combinaciones de inhibidores de COMT, inhibidores de DDI y/o precursores de dopamina.

40 En algunos aspectos, la presente divulgación establece tales características mejoradas de estabilidad en almacenamiento para composiciones de gel farmacéuticas que contienen levodopa y carbidopa; es decir, la presente divulgación demuestra tales características mejoradas de estabilidad en almacenamiento cuando se incluye un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona) en una composición de gel que comprende levodopa y carbidopa en comparación con una composición por lo demás comparable que carece del inhibidor de COMT. Como entenderán los expertos en la técnica que lean la presente divulgación, los hallazgos ejemplificados en el presente documento pueden generalizarse razonablemente a otras combinaciones de inhibidores de COMT, inhibidores de DDI y/o precursores de dopamina.

45 Además, la presente divulgación documenta una característica sorprendente de ciertas composiciones de gel que comprenden un precursor de dopamina (por ejemplo, levodopa), un DDI (por ejemplo, carbidopa) y un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona) en esa administración intra-intestinal. De tales composiciones mejoran la biodisponibilidad del precursor de dopamina en un grado mayor que el observado con combinaciones comparables en otros formatos.

50 En pacientes con EP, la levodopa después de la administración periférica también puede ser metabolizada directamente por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) a 3-O-metildopa (3-OMD; 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina). Para aumentar aún más la vida media de la levodopa en el cuerpo, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa, típicamente entacapona ((2E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietil-prop-2-enamida), se ha administrado junto con levodopa y carbidopa. La entacapona como inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se describe en la patente europea No. 0444899 B1. Otro inhibidor de COMT que se utiliza como complemento de la levodopa/carbidopa es el tolcapona (3-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona). Un inhibidor de COMT desarrollado recientemente para el tratamiento complementario de la levodopa es la opicapona (2,5-dicloro-3-[5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridin-1-óxido).

La entacapona, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), es un compuesto estructurado con nitro-catecol con un peso molecular de 305.3. El nombre químico de la entacapona es (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietil-2-propenamida. Su fórmula empírica es C₁₄H₁₅N₃O₅ y su fórmula estructural es:



5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona y/o utiliza una composición farmacéutica en gel para la administración intra-intestinal de entacapona. En algunas realizaciones, dicha composición comprende aproximadamente 5.0 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, 10 aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, 15 aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, 20 aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml o aproximadamente 75 mg/ml de entacapona. En algunas realizaciones, tal composición comprende aproximadamente 5.0 mg/ml a 100 mg/ml, 15 aproximadamente 5.0 mg/ml a 90 mg/ml, 20 aproximadamente 5.0 mg/ml a 85 mg/ml, 25 aproximadamente 5.0 mg/ml a 80 mg/ml, 30 aproximadamente 5.0 mg/ml a 75 mg/ml, 35 aproximadamente 5.0 mg/ml a 70 mg/ml, 40 aproximadamente 5.0 mg/ml a 65 mg/ml, 45 aproximadamente 5.0 mg/ml a 60 mg/ml, 50 aproximadamente 5.0 mg/ml a 55 mg/ml, 55 aproximadamente 5.0 mg/ml a 50 mg/ml, 60 aproximadamente 5.0 mg/ml a 45 mg/ml, 65 aproximadamente 5.0 mg/ml a 40 mg/ml de entacapona.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación puede proporcionar o utilizar una composición farmacéutica para la administración oral de entacapona. En algunas realizaciones, dicha composición comprende de aproximadamente 12.5 mg a 250 mg de entacapona.

25 Composiciones intra-intestinales

30 Se han realizado ciertos intentos para mejorar la estabilidad de la levodopa en composiciones farmacéuticas y/o para mejorar la consistencia de su administración, por ejemplo, con la esperanza de reducir uno o más efectos secundarios (por ejemplo, discinesias) de la administración de levodopa y/o reducir la frecuencia y/o duración de los "períodos OFF".

35 Por ejemplo, como se discutió anteriormente, se han desarrollado tecnologías de infusión (particularmente para el tratamiento de pacientes con EP en etapa tardía), según las cuales la levodopa se administra continuamente mediante infusión mediante una bomba externa y directamente en la parte del intestino delgado (por ejemplo, duodeno o yeyuno) donde se absorbe la mayor parte de la levodopa. Se considera que tal enfoque proporciona niveles plasmáticos más continuos, que a su vez están destinados a lograr la reducción tanto de los períodos de inactividad como de las discinesias. También se sabe que la administración continua puede reducir las complicaciones motoras, ya que dichas complicaciones se deben a la administración no fisiológica e intermitente del fármaco. (Olanow et al, 40 www.thelancet.com/neurology, Vol 13, P 141-149, 2014) Sin embargo, debido a la baja solubilidad acuosa de levodopa y carbidopa, se tuvieron que utilizar grandes volúmenes de soluciones de levodopa/carbidopa, que eran engorrosas y poco práctico para el paciente.

45 Otras tecnologías que se han desarrollado incluyen, por ejemplo, una composición líquida de levodopa y carbidopa que se estabiliza con ácido cítrico y EDTA, como se describe en el documento EP 1670450 B1.

45 Además, como se discutió anteriormente, se ha desarrollado una tecnología de gel intra-intestinal en la que se suspenden levodopa y carbidopa micronizadas en un gel espesante de metilcelulosa, y la composición se administra directamente al duodeno mediante infusión intraduodenal. Específicamente, un gel intra-intestinal que contiene 20 mg/ml de levodopa y 5 mg/ml de carbidopa para infusión intraduodenal se comercializa con el nombre comercial DUODOPA®. Dichas formulaciones farmacéuticas para administración intraduodenal se divulgan en los documentos US 5,635,213 y EP 0670713 B1. La administración intestinal a largo plazo de levodopa/carbidopa durante 24 horas se divulga en el documento WO 2007/138086 A1. Se ha informado que DUODOPA® muestra/ logra mejoras en la estabilidad química de la levodopa en un medio acuoso en comparación con lo observado para otros formatos de levodopa. También se ha informado que DUODOPA® tiene características de distribución de partículas beneficiosas (por ejemplo, ausencia de sedimentación) y es útil en el tratamiento de la EP.

La presente divulgación proporciona ciertas composiciones y regímenes terapéuticos que muestran mejoras incluso en relación con DUODOPA®. En algunas realizaciones, se proporcionan por ejemplo, composiciones (que incluyen específicamente composiciones de gel farmacéuticas que, como DUODOPA®) incluyen tanto levodopa como

carbidopa, además incluyen un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona). Por tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones de gel (por ejemplo, para administración intra-intestinal) que comprenden un agente farmacéuticamente activo que comprende o consiste en un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona) en combinación con agentes de reemplazo de dopamina (por ejemplo, levodopa) y un DDI (carbidopa).

5 Entre otras cosas, la presente divulgación identifica la fuente de un problema con DUODOPA® como formato farmacéutico para el almacenamiento y/o administración de levodopa. Específicamente, la presente divulgación aprecia que DUODOPA® tiene una vida útil relativamente corta (por ejemplo, 15 semanas en el refrigerador (por ejemplo, 2-8 °C), 16 horas a temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C)). Incluso se recomienda almacenar DUODOPA® congelado para prolongar su vida útil. Por ejemplo, un casete de medicamento solo se puede usar hasta 16 horas.

10 15 Se ha informado que la administración intraduodenal de DUODOPA® a veces se puede combinar con la administración oral de entacapona, lo que puede aumentar la biodisponibilidad de levodopa. (https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20786, última visita el 03 de septiembre de 2015) Sin embargo, la presente divulgación identifica la fuente de un problema con tales estrategias, dado que el nivel plasmático del fármaco fluctúa debido a absorción intestinal impredecibles del medicamento oral como se discutió anteriormente. Por tanto, la presente divulgación aprecia que puede ser un desafío proporcionar un resultado consistente con la administración oral de entacapona y, por lo tanto, aprecia además que son deseables y pueden desarrollarse estrategias mejoradas 20 para la administración de una combinación triple de levodopa, un DDI y entacapona.

25 En el documento WO 2012/0666538 se describe una composición líquida estable que comprende levodopa, carbidopa y entacapona junto con arginina y opcionalmente meglumina para, entre otras cosas, administración intraduodenal.

30 35 La presente divulgación abarca la idea de que se pueden lograr ciertos efectos beneficiosos proporcionando y utilizando ciertas composiciones de gel (por ejemplo, para administración intra-intestinal) que comprenden un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona), y además, que ciertas composiciones, por ejemplo, en las que el agente farmacéuticamente activo incluido en las composiciones comprende o consiste en una combinación de agentes de reemplazo de dopamina (por ejemplo, levodopa), un DDI (por ejemplo, carbidopa) y un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona) tienen ciertos efectos inesperados. propiedades valiosas en comparación con otros formatos disponibles, incluidos algunos o todos estos agentes. Por ejemplo, entre otras cosas, la presente divulgación demuestra que las composiciones de gel de tres agentes proporcionadas pueden proporcionar un nivel de fármaco en plasma estable y una vida útil prolongada en comparación con otros formatos.

40 45 50 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas por la presente invención difieren del gel intra-intestinal de levodopa/carbidopa previamente conocido (en adelante, para abreviar, "LCIG"), tal como DUODOPA®. Entre otras cosas, en algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas se caracterizan, por ejemplo, por una estabilidad mejorada de los agentes activos incluidos en comparación con otras composiciones (por ejemplo, DUODOPA®) que incluyen tales agentes. En algunas realizaciones, las composiciones siempre que puedan contener y/o puedan dosificarse de manera que un paciente reciba una dosis menor o menos frecuente de uno o más agentes activos incluidos que la que está presente y/u ocurre con otras composiciones disponibles que contienen el agente (s).

55 60 65 En algunas realizaciones particulares, siempre que las composiciones sean o incluyan geles intra-intestinales e incluyan levodopa, un DDI y un inhibidor de COMT. En algunas realizaciones particulares, las composiciones proporcionadas son composiciones de gel intra-intestinal que son sustancialmente similares a una o más composiciones de referencia descritas en uno o más de los geles intra-intestinales y/o comercializadas como DUODOPA®, pero difieren de dichas composiciones de referencia en que incluir un inhibidor de COMT, como entacapona, dentro de ellos.

70 75 80 En comparación con un LCIG, la inclusión de un inhibidor de COMT (entacapona) de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, puede reducir la ingesta diaria de levodopa, en aproximadamente un 10-30 %, reduciendo así el riesgo de que el paciente desarrolle efectos secundarios relacionados con la levodopa, como discinesia y fluctuación motora.

85 90 95 En algunas realizaciones, la reducción de la ingesta de levodopa también es muy deseable. Se han notificado anomalías neurográficas más graves en pacientes tratados con infusión de LCIG que en pacientes tratados por vía oral. El grado de gravedad del cambio neuropático que se correlaciona con el aumento de la dosis de levodopa.

100 En algunas realizaciones, la administración de inhibidores de COMT (entacapona) a través de la composición de gel intra-intestinal puede conducir a la administración controlada de entacapona o tolcapona. En algunas realizaciones, la administración oral separada de entacapona se puede combinar con la administración de LCIG.

105 En algunas realizaciones, la presente divulgación puede proporcionar o utilizar una composición farmacéutica de DDI y levodopa. En algunas realizaciones, la relación en peso de DDI a levodopa en tal composición es aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:3,

aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:8, o aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:0. En algunas realizaciones, la relación en peso de DDI a levodopa en tal composición es aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:11, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:2.

- 5 En algunas realizaciones, la presente divulgación puede proporcionar o utilizar una composición farmacéutica de inhibidores de COMT y levodopa. En algunas realizaciones, la relación en peso de inhibidores de COMT a levodopa en tal composición es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 0.5:1, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 0.5:1, o aproximadamente 2:1 a aproximadamente 0.5:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de inhibidores de COMT a levodopa en tal composición es aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 0.5:1.
- 10 15 En algunas realizaciones, un formato de gel proporcionado es una composición semisólida en la que los ingredientes farmacéuticamente activos (por ejemplo, Levodopa, inhibidor de DDI e COMT) están presentes en forma de partículas suspendidas en un portador acuoso que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 300 mPas, a una velocidad de cizallamiento moderada, como se define aquí.
- 20 25 30 En algunas realizaciones, las partículas de ingredientes activos en una composición de gel intra-intestinal pueden tener un tamaño de partícula máximo que no exceda aproximadamente 80 μ m, aproximadamente 60 μ m, aproximadamente 40 μ m o aproximadamente 20 μ m. Las partículas pueden estar micronizadas. Además, un portador acuoso tiene una viscosidad de al menos 300 mPas, normalmente en el intervalo de 300 a 5000 Pas, a una velocidad de cizallamiento moderada (entre 20 y 500 s^{-1}).
- 35 En algunas realizaciones, un portador puede tener naturaleza plástica o pseudoplástica de modo que la viscosidad disminuirá durante la agitación, por lo que el portador acuoso líquido será más fácil de bombear.
- 40 45 50 En algunas realizaciones, un portador acuoso es habitualmente una dispersión o solución de un coloide farmacéuticamente aceptable, un coloide de tipo polisacárido soluble en agua o hinchable en agua, que incluye, por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, goma de xantano, carragenano o un polímero sintético, por ejemplo, polivinilpirrolidona o ácido poliacrílico, combinaciones de los mismos.
- 55 En algunas realizaciones, la viscosidad de una composición de gel puede ser suficientemente alta para transportar la carga de fármaco de los ingredientes activos sin una tendencia a la sedimentación. En algunas realizaciones, la viscosidad puede no ser demasiado alta, por lo que debería ser posible bombear gel, por ejemplo, con una bomba ambulatoria (por ejemplo, con un consumo de batería razonable).
- 60 En ciertas realizaciones, se puede obtener una viscosidad adecuada ajustando el peso molecular del coloide usado en un intervalo adecuado, tal como ajustando el grado de polimerización. En algunas realizaciones, la viscosidad se puede ajustar seleccionando una concentración adecuada de coloide en un sistema acuoso.
- En algunas realizaciones, la viscosidad de una composición de gel intra-intestinal puede ser de al menos aproximadamente 1800 mPas, o en el intervalo de aproximadamente 2200 a aproximadamente 4500 mPas.
- En algunas realizaciones, las composiciones de gel intra-intestinal comprenden además otros componentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, tales composiciones pueden comprender uno o más componentes farmacéuticamente inactivos. En algunas realizaciones, se pueden seleccionar otros componentes del grupo que consiste en quelantes de metales, conservantes, excipientes, tensioactivos, emolientes, tampones y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, las composiciones de gel intra-intestinal comprenden además o más agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina, cabergolina, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina, apomorfina, mesilato de dihidroergocristina, piribedil). Los agonistas de la dopamina activan los receptores de dopamina en ausencia de dopamina, que imitan las funciones de la dopamina en el cerebro.
- En alguna realización, las composiciones de gel intra-intestinal comprenden además uno o más inhibidores de monoamino oxidasa tipo B (MAO-B) (por ejemplo, rasagilina, selegilina). La monoamino oxidasa tipo B (MAO-B) degrada la dopamina en el cerebro, catalizando la desaminación oxidativa de aminas biogénicas y xenobióticas.
- En alguna realización, las composiciones de gel intra-intestinal comprenden además uno o más anticolinérgicos (por ejemplo, antihistamínicos, tropina, derivados de tropina (por ejemplo, éteres de tropina)). Los anticolinérgicos bloquean la unión de la acetilcolina a su receptor en las células nerviosas, por lo tanto, inhiben la acetilcolina en el sistema nervioso.

En alguna realización, las composiciones de gel intra-intestinal comprenden además uno o más antagonistas de glutamato.

5 En alguna realización, las composiciones de gel intra-intestinal comprenden además uno o más amantadina o derivados de amantadina.

10 Se puede preparar una composición de gel intra-intestinal mezclando un portador con agua para formar un gel y luego dispersando componentes finamente activos (por ejemplo, levodopa, un DDI y un inhibidor de COMT) en el portador acuoso usando métodos y aparatos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las formulaciones preparadas se suministran luego en recipientes adecuados para la administración intra-intestinal, tal como duodenal.

15 Se puede administrar una composición de gel intra-intestinal mediante administración intestinal (por ejemplo, directamente en el intestino (por ejemplo, duodeno o yeyuno)), mediante una yeyunostomía directa o mediante una gastrostomía endoscópica percutánea.

20 15 En algunas realizaciones, se administra un gel con una bomba portátil (por ejemplo, peristáltica o tipo jeringa). Una bomba peristáltica ejemplar es la vendida con el nombre comercial CADD-Legacy DUODOPA® pump (Smiths Medical, MN, EE. UU.). Un gel puede estar contenido en un casete, bolsa o vial que se adjunta a la bomba para crear un sistema de administración. El sistema de administración está conectado a un tubo duodenal o un tubo yeyuno para la administración intra-intestinal. Un ejemplo de un sistema de administración de tipo jeringa es la bomba portátil vendida con el nombre comercial Cane Crono Infusion Pump (Applied Medical Technology Ltd., Cambridge, Reino Unido).

25 25 En algunas realizaciones, un gel intra-intestinal de la presente invención se puede administrar de forma continua durante un período de hasta aproximadamente 16 horas aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 24 horas al día. En algunas realizaciones, un gel intra-intestinal de la presente invención puede administrarse de forma continua durante más de un día, una semana o un mes.

30 30 En algunas realizaciones, se administra una composición de gel intra-intestinal para que libere una cantidad deseada de uno o más de sus agentes activos en un día (por ejemplo, en un período de 24 horas).

Estabilidad

35 Una característica de ciertas realizaciones de la presente invención se refiere a la estabilidad durante el almacenamiento, o vida útil, de una composición farmacéutica y, en particular, de una composición de gel intra-intestinal.

40 40 La vida útil del gel intra-intestinal LCIG de la técnica anterior (por ejemplo, DUODOPA®) en condición refrigerada está determinada básicamente por la degradación de carbidopa, y más específicamente el nivel del producto de degradación hidrazina que se considera genotóxico.

45 45 Aunque se ha descubierto que la levodopa es relativamente estable en el LCIG de la técnica anterior, así como en las composiciones de gel intra-intestinal de la presente invención, se ha descubierto que la carbidopa se degrada aproximadamente un 50 por ciento más rápido en una composición intra-intestinal correspondiente de gel que además contiene entacapona.

50 50 En algunas realizaciones, las composiciones de gel de levodopa/carbidopa/entacapona de la invención proporcionan propiedades sorprendentes que dificultan la formación del producto final de degradación de carbidopa (por ejemplo, hidrazina). En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden tener un nivel de hidrazina ventajosamente reducido (por ejemplo, menos de aproximadamente 20 ppm o menos de aproximadamente 30 ppm) después de un almacenamiento prolongado en condiciones refrigeradas en comparación con el gel intra-intestinal LCIG de la técnica anterior (por ejemplo, DUODOPA®). En algunas realizaciones, las composiciones para la presente invención pueden tener aproximadamente un 50 % menos de nivel de hidrazina en comparación con el gel intra-intestinal LCIG de la técnica anterior (por ejemplo, DUODOPA®).

55 55 En algunas realizaciones, en una composición de gel de este tipo, la entacapona funcionará no solo como inhibidor de COMT sino también como inhibidor de la formación de hidrazina en la degradación de carbidopa.

60 60 Un aumento de la estabilidad de la composición de levodopa/carbidopa/entacapona de la invención tiene, por ejemplo, una estabilidad de aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 20 semanas o aproximadamente 25 semanas en una condición refrigerada, cuando está activa. Los ingredientes aún deben tener un efecto terapéutico significativo, pueden lograrse por diferentes medios, por separado u, opcionalmente, por dos o más de ellos en combinación. En algunas realizaciones, un aumento de la estabilidad de la composición de levodopa/carbidopa/entacapona de la invención tiene, por ejemplo, una estabilidad de aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 26 horas, aproximadamente 28 horas, o aproximadamente 30 horas a temperatura ambiente (por ejemplo, 25 °C).

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, la estabilidad de una composición de gel intra-intestinal puede aumentarse ajustando el pH de la composición de gel para que no sea superior a aproximadamente 5.7 (es decir, igual o inferior a 5.7).

5 Generalmente, la estabilidad de las sustancias activas (principalmente carbidopa) en una composición de gel aumenta a medida que disminuye el pH. Sin embargo, por otro lado, la estabilidad de un gel en sí mismo disminuye con un pH más bajo (se desestabiliza al descomponer la viscosidad). Además, un valor de pH demasiado bajo de una composición de gel es perjudicial para el intestino del paciente.

10 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, se ha encontrado que la estabilidad de almacenamiento aumentada con respecto a las sustancias activas, así como a la estructura del gel y a la sensibilidad del intestino del paciente se logra mediante la selección cuidadosa del pH para que esté dentro de un intervalo óptimo de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7, preferiblemente de 4.5 a 5.5, por ejemplo, aproximadamente 5.0.

15 En algunas realizaciones, el ajuste ácido del pH puede efectuarse mediante un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, por ejemplo, ácido cítrico o tampón cítrico.

20 Alternativamente, o además de la estabilización del pH, la estabilización de una composición de gel puede efectuarse mediante la eliminación de oxígeno que puede realizarse mediante métodos bien conocidos, típicamente purgando con gas nitrógeno.

25 Aún una forma alternativa de estabilizar una composición de gel intra-intestinal es introducir uno o más antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico o ácido cítrico, en un gel. Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otros antioxidantes que pueden usarse entre los antioxidantes comúnmente conocidos.

30 También se ha encontrado que el almacenamiento de una composición de gel en un recipiente reductor de luz, tal como una bolsa de aluminio, tiene algún efecto positivo sobre la degradación de carbidopa y entacapona.

35 En algunas realizaciones, una composición de gel intra-intestinal de la invención tiene un pH de aproximadamente 5, se desoxigena con gas nitrógeno y preferiblemente se proporciona en un recipiente protegido contra la luz.

40 Se sabe que los metales pesados catalizan la degradación de carbidopa. Aunque se ha demostrado que las formulaciones de levodopa/carbidopa de la técnica anterior se estabilizan con EDTA, que tiene una gran propiedad quelante, se ha descubierto sorprendentemente que la estabilidad de la composición de gel intra-intestinal de la invención se ve afectada negativamente por EDTA. En algunas realizaciones, las composiciones de gel proporcionadas por la invención están, por tanto, preferiblemente libres de cualquier agente quelante.

Terapia de combinación

45 Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona tecnologías que implican y/o logran una terapia de combinación con (a) agentes de reemplazo de dopamina; (b) uno o más DDI y (c) uno o más inhibidores de COMT. Como se describe en el presente documento, en muchas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la administración de agentes combinados para los cuales ya se conocen ciertos regímenes y formatos terapéuticos. En algunas realizaciones, las ideas incorporadas en la presente divulgación proporcionan composiciones y/o regímenes de dosificación que contienen o incluyen dosificación reducida (por ejemplo, en cantidad diaria, cantidad total durante un período seleccionado y/o frecuencia de dosificación) en relación con dichos regímenes conocidos y/o formatos.

50 En ciertas realizaciones, como se describe en el presente documento, cada uno de (a) un agente de reemplazo de dopamina (b) un DDI; y (c) un inhibidor de COMT se administra en una única composición (por ejemplo, en una composición en gel intraintestinal como se describe en el presente documento). Las enseñanzas incluidas en el presente documento proporcionan a los expertos en la técnica conocimientos y tecnologías (por ejemplo, composiciones y métodos) que no se limitan a las realizaciones ejemplificadas específicas.

55 Todavía además, un experto en la técnica apreciará fácilmente que, en algunas realizaciones, la terapia de combinación como se describe en el presente documento, de acuerdo con la cual un paciente recibe terapia con cada uno de (a) agentes de reemplazo de dopamina; (b) uno o más DDI y (c) uno o más inhibidores de COMT pueden combinarse además con una o más terapias/modalidades terapéuticas diferentes. Solo por nombrar algunos, en algunas realizaciones, siempre que la terapia se administre en combinación con uno o más anticolinérgicos (por ejemplo, antihistamínicos, topina y/o ésteres de los mismos, etc. y combinaciones de los mismos), uno o más antagonistas de glutamato y/o un o más derivados de amantadina. En algunas realizaciones, uno o más de dichos agentes se incluyen en un gel intraintestinal como se describe en el presente documento.

Biodisponibilidad

En algunas realizaciones, la presente invención abarca la idea de que administrar una combinación de levodopa, un DDI y un inhibidor de COMT a un sujeto, en el que uno o más de los agentes en la combinación se administra por administración intra-intestinal de un gel farmacéutico, proporciona una mejora inesperada de una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, área bajo la curva (AUC), biodisponibilidad (por ejemplo, biodisponibilidad absoluta, biodisponibilidad relativa), vida media, etc.) de uno o más agentes activos.

Entre otras cosas, la presente divulgación demuestra el sorprendente descubrimiento de que las composiciones y/o metodologías proporcionadas pueden lograr una mejora significativa en la biodisponibilidad de un agente de reemplazo de dopamina (por ejemplo, levodopa). Específicamente, informes anteriores de terapia combinada con la combinación de tres componentes de (a) levodopa, (b) carbidopa y (c) entacapona en un solo comprimido pueden aumentar la biodisponibilidad de levodopa entre un 10 % y aproximadamente un 30 % en comparación con un comprimido comparable que contiene (a) levodopa y (b) carbidopa pero que carece de (c) entacapona. (ver, por ejemplo, Resumen de las características del producto de STALEVO®, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000511/WC500057485.pdf, visitado por última vez el 3 de septiembre de 2015) La Tabla 1, a continuación, resume ciertos informes de la literatura que observaron aumentos en la biodisponibilidad de levodopa en combinación con inhibidores de COMT:

Tabla 1. Aumento de la biodisponibilidad de levodopa en presencia de inhibidores de COMT

Referencia	Inhibidor COMT	Aumento de biodisponibilidad de Levodopa
Fine et al. 2000 ¹⁶	Tolcapona	33 %
Hobson et al. 2002 ²³	Tolcapona	25 %
Vingerhoets et al. 2002 ⁵³	Entacapona	20 %
Wenzelburger et al. 2002 ⁵⁶	Inhibidor COMT *	30 %
Brodsky et al. 2003 ⁴	Inhibidor COMT *	20 %
Esselink et al. 2004 ¹²	Entacapona	20 %
Evans et al. 2004 ¹³	Entacapona	33 %
Reimer et al. 2004 ⁴⁷	Inhibidor COMT *	30 %
Möller et al. 2005 ³⁷	Entacapona	30 %
Deuschl et al. 2006 ¹⁰	Entacapona	33 %
Ondo et al. 2006 ⁴²	Inhibidor COMT *	10 %
Katzenschlager et al. 2008 ²⁶	Entacapona	33 %
Cabrini et al. 2009 ⁵	Entacapona	33 %
Peralta et al. 2009 ⁴⁶	Entacapona	20 %
Fan et al. 2009 ¹⁴	Inhibidor COMT *	25 %

* No se ha proporcionado el tipo de inhibidor de COMT.

Como puede verse con referencia a la sección de Ejemplos a continuación, y particularmente con referencia al Ejemplo 4, la presente divulgación documenta el hallazgo sorprendente de que ciertas composiciones de gel inventivas (por ejemplo, formuladas para administración intra-intestinal) incluyen un agente farmacéuticamente activo que comprende o consiste en cada uno de (a) un agente de reemplazo de dopamina; (b) un DDI; y (a) el inhibidor de COMT puede lograr un aumento dramáticamente mayor en la biodisponibilidad de levodopa, de hecho más del 40 %, 45 %, 50 % o incluso 55 %, como un aumento promedio del 55 % (una mejora dentro del rango de 1.5-3.0 veces) se observó, incluso en el único estudio descrito en el mismo.

A la luz de estos hallazgos notables, un experto en la técnica apreciará que la presente divulgación establece que se pueden identificar, desarrollar, proporcionar y/o caracterizar composiciones y/o combinaciones que también logren una mejora en uno o más propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la levodopa (y/o potencialmente uno o más de otros agentes de sustitución de la dopamina). La presente divulgación proporciona tecnologías para lograr tal identificación, desarrollo, provisión y/o caracterización.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los expertos en la técnica pueden seguir la guía presentada en el Ejemplo 4 (visto en el contexto del resto de la presente especificación) para probar cualquiera de una variedad de diferentes agentes inhibidores de DDI y/o COMT, y combinaciones (por ejemplo, diferentes proporciones, etc.) de los mismos, y evaluar su efecto (s) sobre la biodisponibilidad y/u otros parámetros (por ejemplo, estabilidad, vida media, AUC durante un período de tiempo seleccionado, etc.) de uno o más agentes de reemplazo de dopamina cuando se administran a un organismo modelo o ser humano (y/o según se evalúa en uno o más modelos apropiados del mismo).

Por tanto, la presente divulgación proporciona, entre otras cosas, composiciones que comprenden un agente de sustitución de dopamina, un DDI y un inhibidor de COMT, que se caracteriza por una mejora en una o más características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del agente de sustitución de dopamina cuando se evalúa en un sistema apropiado en comparación con una composición de referencia apropiada. En algunas realizaciones, una composición de referencia apropiada es una composición comparable que carece del inhibidor de COMT, o que incluye un COMT diferente, o que incluye el mismo inhibidor de COMT en una cantidad diferente (ya sea absoluta o relativa al agente de reemplazo de dopamina, el DDI o ambos). En algunas realizaciones, una composición de referencia

apropiada es una composición comparable que carece de DDI, o que incluye una DDI diferente, o que incluye la misma DDI en una cantidad diferente (ya sea absoluta o relativa al agente de reemplazo de dopamina, el inhibidor de COMT o ambos).

- 5 En algunas realizaciones, una mejora apropiada tiene una magnitud de al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 % o más. En algunas realizaciones, una mejora apropiada tiene una magnitud de al menos 1.5x, 2.0x, 2.5x, 3.0x, 3.5x, 4.0x, 4.5x, 5.0x, 5.5x, 6.0x, 6.5x, 7.0x, 7.5x, 8.0x, 8.5x, 9.0x, 9.5x, 10x o más.
- 10 En lo que sigue, se describirán realizaciones no limitantes de una composición de gel intra-intestinal de la presente invención y experimentos comparativos con las mismas.

Ejemplos

15 Ejemplo 1: Composiciones

A continuación, se describirán experimentos realizados con una realización de la composición de gel intra-intestinal de acuerdo con la presente invención, a continuación, denominada "LECIGON™", y con el gel intra-intestinal comercial de levodopa/carbidopa de la técnica anterior, DUODOPA®, a continuación, denominado "LCIG", así como con composiciones LECIGON™ modificadas para pruebas de estabilidad. Las composiciones de LCIG y LECIGON™ se dan en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2 - Composición ejemplar de LCIG

Sustancia	Cantidad
Levodopa Micronizada	2 % (p/p) (20 mg/ml)
Carbidopa Micronizada	0.5 % (p/p) (5.0 mg/ml)
NaCMC	2.92 % (p/p)
Agua Purificada	94.58 % (p/p)

25 Tabla 3 - Composiciones ejemplares de LECIGON™

Sustancia	Cantidad
Levodopa Micronizada	2 % (p/p) (20 mg/ml)
Carbidopa Micronizada	0.5 % (p/p) (5.0 mg/ml)
Entacapona Micronizada	2 % (p/p) (20 mg/ml)
NaCMC	2.92 % (p/p)
Agua Purificada	92.58 % (p/p)

30 Se fabricaron 15 lotes ejemplares a pequeña escala como se describe en la Tabla 4 como se divulga a continuación y se introdujeron en jeringas para la evaluación inicial y de estabilidad en diversas condiciones de almacenamiento y uso. El tamaño de lote de los experimentos fue de 100 a 500 g. En la Tabla 4, API es un ingrediente farmacéutico activo, L es levodopa, C es carbidopa y E es entacapona.

Tabla 4

Exp.	API (mg/g)	pH	Formulación
1	L:20, C:5	6.1	Referencia
2	L:20, C:5, E:20	5.7	Referencia + Entacapona
3	L:20, C:5, E:20	5.6	EDTA al 0.05 %
4	L:20, C:5, E:20	5.60	Ácido cítrico al 0.5 % (NaOH para ajuste de pH)
5	L:20, C:5, E:20	5.75	Ácido ascórbico 0.1 % (NaOH para ajuste de pH)
6	L:20, C:5, E:20	5.03	pH bajo (pH 5.0 objetivo)
7	L:20, C:5, E:20	7.0	pH alto (pH 7.0 objetivo)
8	L:20, C:5, E:20	5.7	Bolsa de aluminio (composición 2)
9	L:20, C:5	-	Referencia con Ácido cítrico al 0.5 % + EDTA al 0.05 %
10	L:20, C:5, E:20	5.6	Ácido cítrico al 0.5 % + EDTA al 0.05 %
11	L:20, C:5, E:20	5.86	Referencia LECIGON™
12	L:20, C:5, E:20	5.5	Tampón de citrato al 0.5 % (ácido cítrico/citrato de sodio)
13	L:20, C:5, E:20	5.0	Tampón de citrato al 0.5 % (pH bajo)
14	L:20, C:5, E:20	5.75	Ácido ascórbico 0.1 % + EDTA al 0.05 %
15	L:20, C:5, E:20	5.86	Desoxidación utilizando N ₂

35 Ejemplo 2: Proceso de fabricación

El proceso de fabricación ejemplar de muestras de gel intra-intestinal a ensayar se describe a continuación.

1) Se añadió carboximetilcelulosa de sodio a agua purificada en un vaso de precipitados Pyrex durante la homogeneización durante 1-2 minutos hasta que se consiguió una solución viscosa sin grumos.

5 2) Se adicionaron los principios activos levodopa, carbidopa y entacapona y se homogeneizaron hasta lograr una suspensión homogénea.

10 3) Se añadieron excipientes adicionales como se describió en la Tabla 3 anterior durante la homogeneización hasta que se disolvieron.

15 4) Si fue necesario, el pH se ajustó al objetivo mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico durante la mezcla.

15 5) Llenado manual de la suspensión en jeringas.

15 El equipo de proceso utilizado para la fabricación de los lotes experimentales incluía un homogeneizador Silverson L5M (Silverson Machines Ltd., Chesham, Reino Unido) y un mezclador IKA Janke & Kunkel RW28W (IKA Works GmbH, Staufen, Alemania).

20 Se utilizó el siguiente equipo analítico para el análisis físico y en los controles de proceso durante la fabricación:

Medidor de pH: Mettler Toledo Seven Compact™ con microelectrodo Inlab (Mettler-Toledo Inc., Columbia, OH, EE. UU.).

25 Viscosímetro: Brookfield DV-I™ Prime con adaptador de muestra pequeña (Brookfield Engineering, Middleborough, MA, EE. UU.).

30 HPLC: Agilent 1100 con detector DAD e inyector refrigerado; OpenLAB CDS Chemstation C.01.05 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, EE. UU.).

30 Ejemplo 3: Pruebas de estabilidad

Este ejemplo demuestra la estabilidad de los geles intra-intestinales en diversas condiciones.

35 3.1. Estabilidad de LECIGON™ no estabilizado frente a LCIG

Se comparó la estabilidad de LECIGON™ no estabilizado con la de LCIG con respecto a la estabilidad de carbidopa, especialmente su producto de degradación hidrazina que se considera genotóxica. La hidrazina se forma en igual número molar que la 3,4-dihidroxifenilacetona (DHPA), que es más fácil de medir y, por lo tanto, se usó como referencia en este y en los otros experimentos siguientes. Los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Exp.	Formulación	DHPA (% de área de carbidopa)	
		5 días a 25 °C	10 días a 25 °C
1	LCIG: 20/5 mg/ml de suspensión de levodopa/carbidopa	3.08	5.1
2	LECIGON™: 20/5/20 mg/ml de suspensión de levodopa/carbidopa/entacapona	4.76	7.65
	Comparación 1 con 2	+55 %	+50 %

45 Como se muestra en la Tabla 5, la carbidopa se degrada aproximadamente un 50 % más rápido en la suspensión de gel de triple levodopa-carbidopa-entacapona (LECIGON™) en comparación con una suspensión de gel de levodopa-carbidopa correspondiente (LCIG).

50 3.2. Estabilización de LECIGON™

50 Se realizaron experimentos de estabilización con LECIGON™ con respecto a carbidopa, levodopa y entacapona en un estudio de estabilidad acelerada a 25 °C durante 12 días. Como producto de referencia se utilizó LECIGON™ sin modificación estabilizadora. Además de la determinación de DHPA, se midió un producto de degradación de carbidopa adicional, ácido 3,4-dihidroxifenilpropiónico (DHPPA), así como un producto de degradación (hasta ahora) no identificado de entacapona.

55 Se ensayaron las siguientes modificaciones estabilizadoras de la composición de LECIGON™, las correspondientes composiciones experimentales ("Exp.") En la Tabla 4 anterior se dan entre paréntesis:

1. pH variado (Exp. 6, 7)
2. Adición de antioxidante
- 5 a) Ácido ascórbico al 0.1 % (Exp. 5)
- b) Tampón citrato al 0.5 % (Exp. 12)
- c) Ácido cítrico al 0.5 % (Exp. 4)
- 10 3. Eliminación de oxígeno
gas nitrógeno (Exp. 15)
4. Eliminación de iones metálicos
- 15 0.05 % EDTA (Exp. 3)
5. Combinación de pH reducido y antioxidante (Exp. 13)
- 20 6. Combinación de antioxidante y eliminación de oxígeno
 - a) 0.1 % de ácido ascórbico y 0.05 % de EDTA (Exp. 14)
 - b) 0.5 % de ácido cítrico y 0.05 % de EDTA (Exp. 10)
- 25 7. Envoltura en bolsa de aluminio (Exp. 8).

30 Los resultados se presentan en la Tabla 6 a continuación. Los resultados se clasifican con respecto a la reducción de hidrazina (DHPA, RRT 7.1). RRT 8.5 es DHPPA y RRT 11.8 es un producto de degradación de entacapona. La levodopa se mantuvo estable en todas las combinaciones y, por lo tanto, no se incluye en la tabla. En la tabla, "Carb" es carbidopa y "Ent" es entacapona.

Tabla 6

Exp.	Formulación LECIGON™ = 20/5/20 mg/ml de levodopa/carbidopa/entacapona	Productos de Degradación de			Comentario
		Carbidopa		Ent.	
		DHPA RRT 7.1	RRT 8.5	RRT 11.8	
6	LECIGON™ + pH bajo (pH 5.0)	-73 %	-77 %	-76 %	La reducción del pH tiene el impacto positivo más claro tanto en Carb. como en Ent.
5	LECIGON™ + ácido ascórbico al 0.1 % (NaOH para ajuste del pH)	-42 %	-10 %	-25 %	El ácido ascórbico tiene un claro impacto positivo en la estabilidad de Carb. y Ent.
15	LECIGON™ desoxigenado con N ₂	-37 %	-12 %	-42 %	La suspensión desoxigenada con N ₂ tiene un claro impacto positivo tanto en Carb. como en Ent.
12	LECIGON™ + tampón de citrato al 0.5 % (ácido cítrico/citrato de sodio)	1 %	-13 %	-23 %	El tampón de citrato tiene un impacto positivo en ambos, más aún en Ent.
4	LECIGON™ + ácido cítrico al 0.5 % (NaOH para ajuste del pH)	2 %	-17 %	-9 %	El ácido de citrato tiene un leve impacto positivo tanto en Carb. como en Ent.
3	LECIGON™ + EDTA al 0.05 %	20 %	32 %	38 %	EDTA tiene un impacto negativo en la estabilidad de Carb. y Ent.
7	LECIGON™ + pH alto (pH 7.0)	109 %	713 %	703 %	El aumento del pH tiene el impacto negativo más claro tanto en Carb. como en Ent.

(continuación)

Exp.	Formulación LECIGON™ = 20/5/20 mg/ml de levodopa/carbidopa/entacapona	Productos de Degradación de			Comentario
		Carbidopa		Ent.	
		DHPA RRT 7.1	RRT 8.5	RRT 11.8	
13	LECIGON™ + tampón de citrato al 0.5 % (pH 5)	-9 %	-78 %	-74 %	El tampón de citrato en combinación con un pH bajo tiene un efecto positivo tanto en Carb. como en Ent. Sin embargo, la combinación no ofrece ningún beneficio en comparación con solo reducir el pH.
14	LECIGON™ + ácido ascórbico al 0.1 % + EDTA al 0.05 %	10 %	-49 %	-45 %	El ácido ascórbico en combinación con EDTA tiene un efecto positivo sobre Ent. y un producto de degradación de Carb., aunque negativo sobre DHPA.
8	LECIGON™ + bolsa de aluminio (formulación 2)	-2 %	-8 %		La bolsa de aluminio tiene un impacto menor tanto en Carb. como en Ent., probablemente debido a una menor exposición a la luz.
10	LECIGON™ + ácido cítrico al 0.5 % + EDTA al 0.05 %	29 %	85 %		Una combinación de ácido cítrico y EDTA tiene un impacto negativo tanto en la carbidopa como en la entacapona.

3.3. Efecto de impacto del pH sobre la estabilidad de LECIGON™

5 El pH se midió usando un electrodo de pH (vidrio). El pH indicado se refiere a la medición del producto final.

Como se muestra en la Tabla 6 anterior, el pH tiene el mayor impacto sobre la estabilidad tanto de la carbidopa como de la entacapona, sin embargo, su impacto se reduce con un pH reducido. El nivel de productos de degradación formados al final de un estudio de estabilidad acelerada, 10 días a 25 °C, a diferentes pH de la suspensión de gel se muestra en la Figura 1 (Carbidopa: DHPA), Figura 2 (Carbidopa: RRT 8.5 = DHPPA) y Figura 3 (RRT 11.8).

3.4. Viscosidad

15 Aunque, como se demostró anteriormente, un pH más bajo tiene un impacto positivo sobre la estabilidad tanto de la carbidopa como de la entacapona, sin embargo, un pH más bajo rompe la viscosidad del gel de NaCMC. La Figura 4 muestra el nivel de viscosidad reducida al final de un estudio de estabilidad acelerada, 12 días a 25 °C, a diferentes pH de la suspensión de gel.

3.5. Estabilidad de LECIGON™, resumen

20 De acuerdo con los resultados de la prueba obtenidos, la formulación final debe tener un pH reducido. Sin embargo, un pH reducido tiene dos inconvenientes principales. En primer lugar, degrada la viscosidad que desestabiliza la suspensión (sedimentación), cuanto más bajo es el pH, más rápido se degrada el gel y, en segundo lugar, un pH bajo puede causar irritación del intestino en el lugar de administración. Una reducción de la viscosidad de un máximo de 1000 cP después de 12 días sería aceptable, lo que corresponde a un pH de aproximadamente 4.9 – 5.0.

25 Un pH de aproximadamente 5 probablemente no causará ninguna irritación en el sitio de administración considerando, entre otras cosas, el bajo volumen diario de LECIGON™ administrado (100 ml) en comparación con los aproximadamente 10 litros de jugo gástrico que pasan por el intestino por día, el jugo gástrico además se amortigua.

30 Por lo tanto, una suspensión que tenga un pH de aproximadamente 5, estabilizada con ácido cítrico, desoxigenada con N₂ y que tenga un recipiente con protección contra la luz probablemente dará la mejor estabilidad posible. Una alternativa adecuada es una suspensión que tenga un pH de aproximadamente 5, estabilizada con ácido ascórbico, desoxigenada con N₂ y que tenga un recipiente con protección contra la luz.

35 Se sabe que los metales pesados catalizan la degradación de carbidopa. Es bien sabido que el EDTA tiene una gran propiedad quelante y que el EDTA ha mostrado efectos estabilizadores sobre la carbidopa en una formulación de levodopa-carbidopa. Por tanto, fue sorprendente que el EDTA tuviera un impacto negativo sobre la estabilidad de la presente formulación de gel intra-intestinal.

3.6. Estabilidad de almacenamiento a largo plazo en condiciones refrigeradas

A. Estabilidad de LECIGON™ frente a LCIG

5 Las estabilidades de las muestras de LECIGON™ estabilizado con pH (pH 5.5) y LCIG se sometieron a una prueba de almacenamiento de 20 semanas en condición refrigerada a 2-8 °C con respecto a la formación de hidrazina. Los niveles de hidrazina de las muestras se midieron a las 14, 16 y 20 semanas. Los resultados se muestran en la Figura 5, donde la curva superior indica los niveles de hidrazina para LCIG y la curva inferior los niveles de hidrazina para LECIGON™.

10 Dado que, como se demuestra en la Tabla 4 anterior, la carbidopa se degrada más rápidamente en LECIGON™ que en LCIG, el nivel de hidrazina sería teóricamente más alto que en LCIG. Los niveles más bajos de hidrazina obtenidos para LECIGON™, por lo tanto, indican que la formación de hidrazina es inhibida por la presencia de entacapona en la formulación de gel.

15 B. Estabilidad de LECIGON™ a diferentes valores de pH

20 La estabilidad de las muestras de LECIGON™ estabilizadas a pH 5.5 o 5.0, respectivamente, con respecto a la formación de hidrazina se estudió en una prueba de almacenamiento de 20 semanas similar en condición refrigerada como en A anterior. Los niveles de hidrazina de las muestras se midieron a las 8, 14 y 20 semanas. Los resultados se muestran en la Figura 6, la curva superior muestra los niveles de pH a pH 5.5 y la curva inferior niveles de hidrazina a 5.0. Como podría esperarse de los experimentos de estabilidad en LECIGON™ presentados más arriba, el nivel de hidrazina a las 20 semanas es considerablemente más bajo para la formulación de LECIGON™ a pH 5.0.

25 Ejemplo 4: Estudios farmacocinéticos de LECIGON™

30 Se utilizaron dos muestras para los estudios farmacocinéticos: un gel con levodopa y carbidopa (DUODOPA® que contiene 20 mg/ml de levodopa y 5 mg/ml de carbidopa) y el otro gel con levodopa, carbidopa y entacapona (LECIGON™ que contiene 20 mg/ml de levodopa, 5 mg/ml de carbidopa y 20 mg/ml de entacapona). Los 11 pacientes recibieron ambos tratamientos de forma aleatoria, dos días seguidos. Todos los pacientes ya estaban en tratamiento con DUODOPA® y optimizados con el tratamiento con DUODOPA® (dosis individuales). Las dosis de LECIGON™ se redujeron al 80 % de la dosis optimizada de DUODOPA® para evitar que el paciente se vuelva demasiado hipercinético. La concentración plasmática se midió a la hora (desde el inicio del tratamiento) 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17 y 24 horas.

35 Se espera que la biodisponibilidad de la levodopa aumente entre un 10 y un 30 % (Resumen de las características del producto de STALEVO®, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000511/WC500057485.pdf, consultado por última vez el 3 de septiembre de 2015) si se administra en combinación con entacapona y carbidopa en forma de comprimido. Como se muestra en la Tabla 7 y la Figura 7, LECIGON™ administrado de forma continua aumentó el AUC de levodopa en un 55 % en promedio, que es más alto que el aumento esperado (por ejemplo, 10-30 %) como se discutió anteriormente. LECIGON™ permite que la entacapona aumente el AUC de la levodopa de manera eficiente. Sin desear estar ligado a ninguna teoría en particular, se propone que, como la entacapona tiene una vida $t_{1/2}$ más larga que la levodopa, la entacapona inhibe la catecol-O-metiltransferasa hasta que se metaboliza toda la levodopa.

45

Tabla 7

ID de sujeto	LECIGON™ AUC 0-24 horas (h*ng/ml por mg de levodopa)	DUODOPA® AUC 0-24 horas (h*ng/ml por mg de levodopa)	Aumento de AUC/dosis con LECIGON™
105	33.3	28.2	18 %
104	45.3	30.2	50 %
106	72.9	43.6	67 %
109	69.3	42.4	64 %
111	67.9	40.2	69 %
102	98.2	61.6	59 %
110	35.2	28.3	25 %
103	39.6	26.0	52 %
108	54.2	33.3	63 %
101	49.1	29.5	67 %
107	74.9	43.5	72 %
Promedio	58.2	37.0	55 %

50 La presente invención no se limita a las realizaciones preferidas descritas anteriormente. Pueden usarse diversas alternativas, modificaciones y equivalentes. Por lo tanto, las realizaciones anteriores no deben tomarse como limitantes del alcance de la invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en gel para administración intraintestinal, que comprende un agente de reemplazo de dopamina, un inhibidor de la dopamina descarboxilasa (DDI) y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT); en la que el agente de sustitución de dopamina es levodopa, el inhibidor de la dopamina descarboxilasa (DDI) es carbidopa y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) es entacapona; y en el que la composición comprende al menos aproximadamente 10 mg/ml de levodopa, al menos aproximadamente 2.5 mg/ml del inhibidor de la dopamina descarboxilasa, y al menos aproximadamente 10 mg/ml del inhibidor de la COMT.
2. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición en gel tiene un valor de pH igual a o inferior a aproximadamente 5.7, preferiblemente de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5.
3. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición en gel está desoxigenada.
4. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición comprende además un antioxidante.
5. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el antioxidante es ácido ascórbico o ácido cítrico.
6. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición se proporciona en un recipiente protegido contra la luz (por ejemplo, una bolsa de aluminio).
7. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la levodopa, el DDI y el inhibidor de la COMT están en forma de partículas; las partículas están suspendidas en un vehículo acuoso y tienen un tamaño de partícula no superior a 80 μm ; y el portador tiene una viscosidad de al menos 300 mPas a una velocidad de cizallamiento moderada.
8. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el portador es un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
9. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición en gel comprende aproximadamente 1.0 a aproximadamente 15 % (p/p) de levodopa micronizada, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.0 % (p/p) de carbidopa micronizada, aproximadamente de 1.0 a aproximadamente 5.0 % (p/p) de entacapona micronizada y de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 7.5 % (p/p) de carboximetilcelulosa sódica.
10. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en la que el pH del gel es mayor que aproximadamente 5.0 y la viscosidad del portador acuoso después de 12 días a 25 °C es al menos aproximadamente 300 mPas a velocidad de cizallamiento moderada.
11. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación en peso del inhibidor de la dopamina descarboxilasa a levodopa es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:2, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:3.
12. La composición farmacéutica en gel de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación en peso del inhibidor de la dopamina descarboxilasa a la levodopa es al menos aproximadamente 1:10.
13. Un método para prolongar la vida útil de un gel farmacéutico que comprende: proporcionar un primer gel que comprende levodopa y un inhibidor de la dopamina descarboxilasa; e - incluir un inhibidor de COMT en el primer gel; en el que el agente de sustitución de dopamina es levodopa, el inhibidor de la dopamina descarboxilasa (DDI) es carbidopa y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) es entacapona; y en el que la composición comprende al menos aproximadamente 10 mg/ml de levodopa, al menos aproximadamente 2.5 mg/ml del inhibidor de la dopamina descarboxilasa y al menos aproximadamente 10 mg/ml del inhibidor de la COMT.

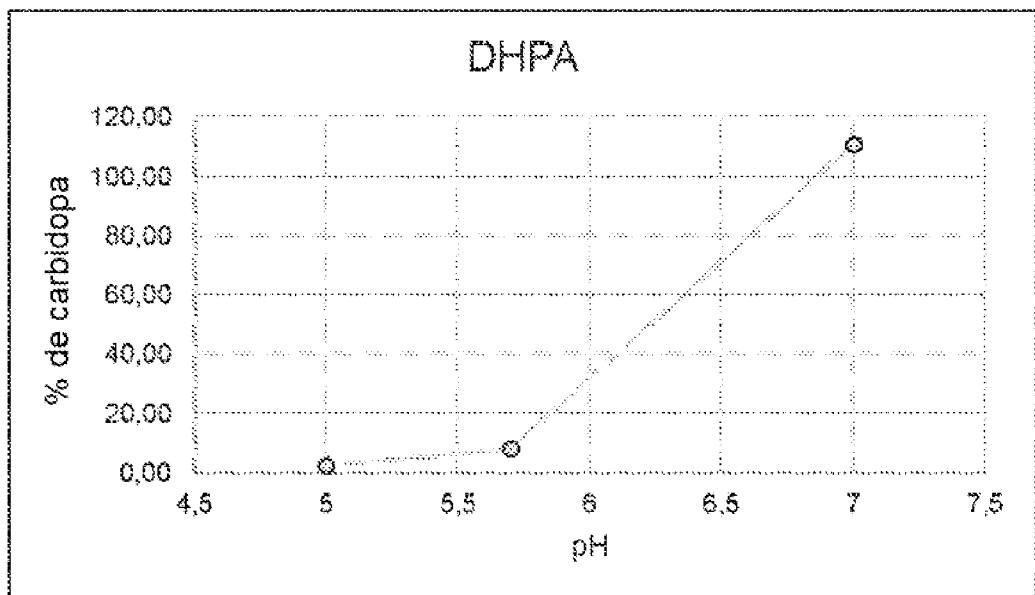


FIG. 1

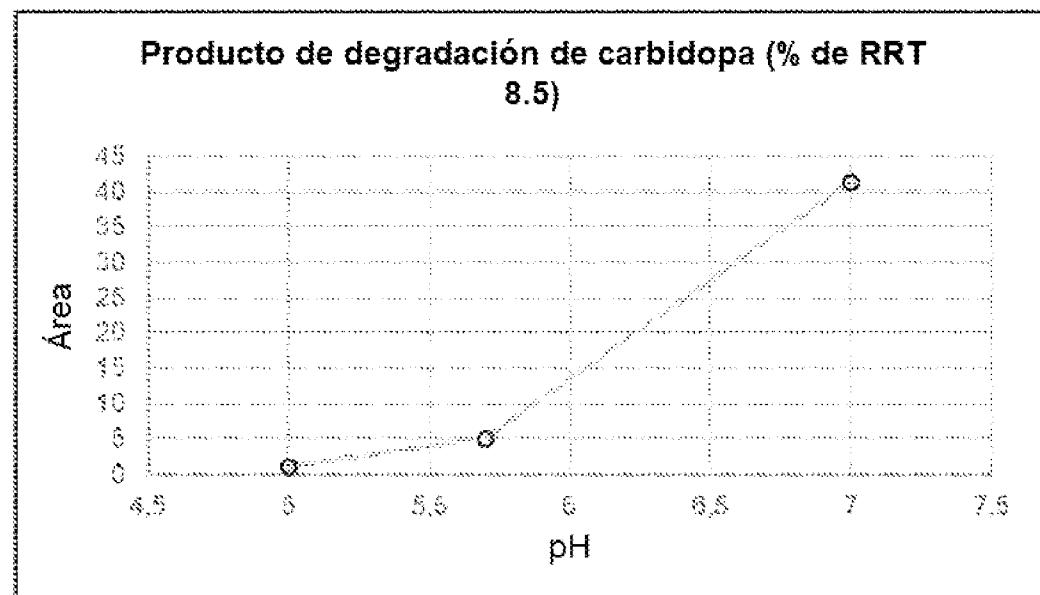


FIG. 2

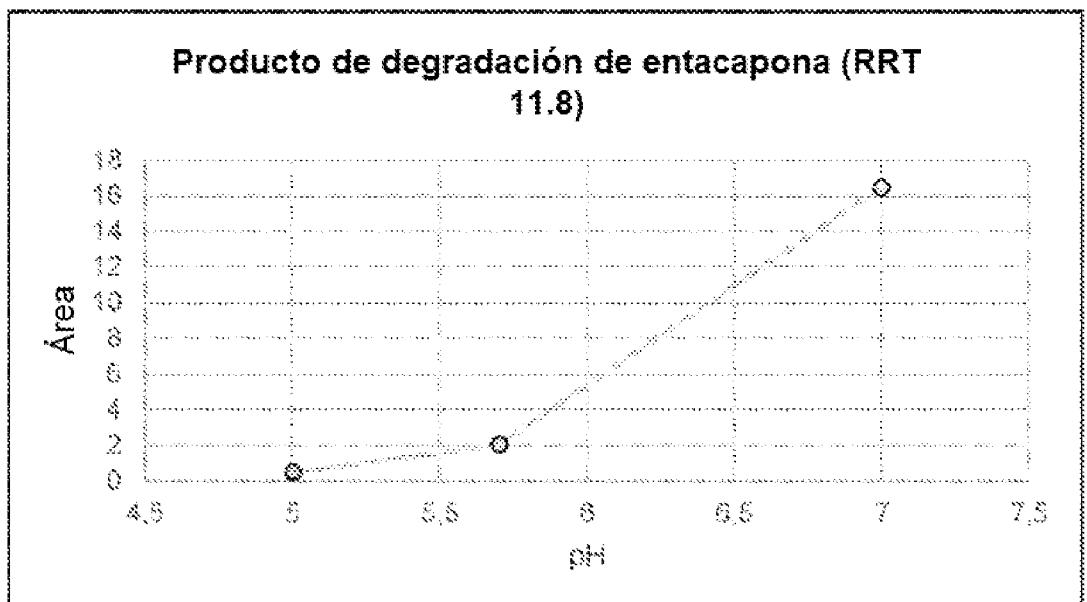


FIG. 3

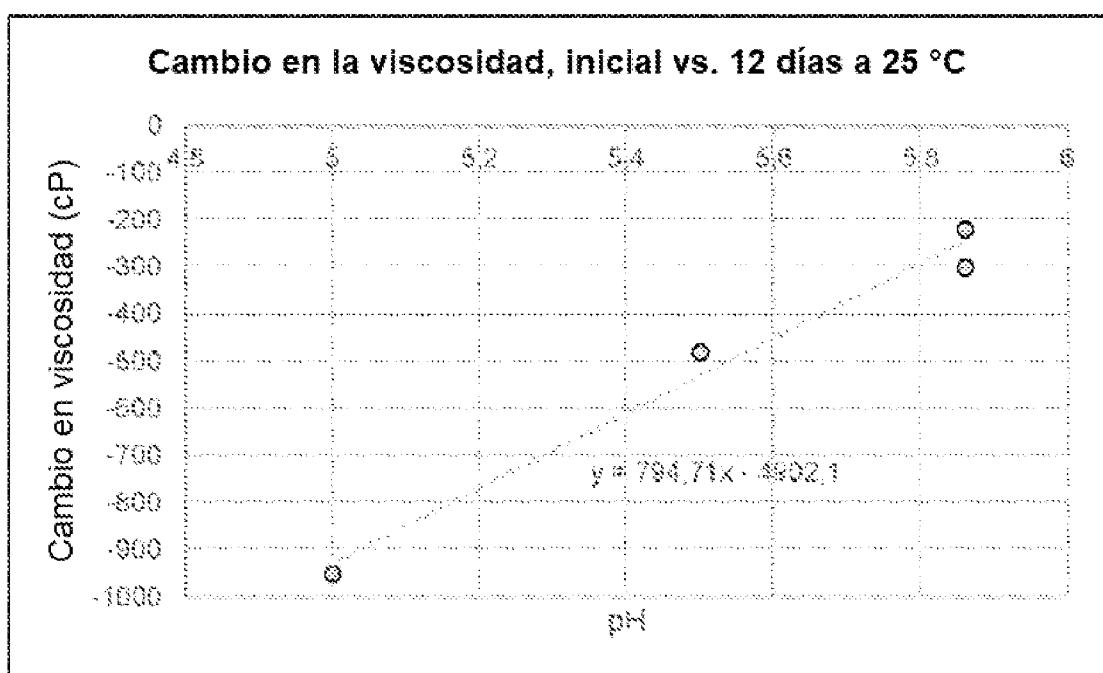


FIG. 4

Hidrazina PPM en muestras almacenadas en condición refrigerada

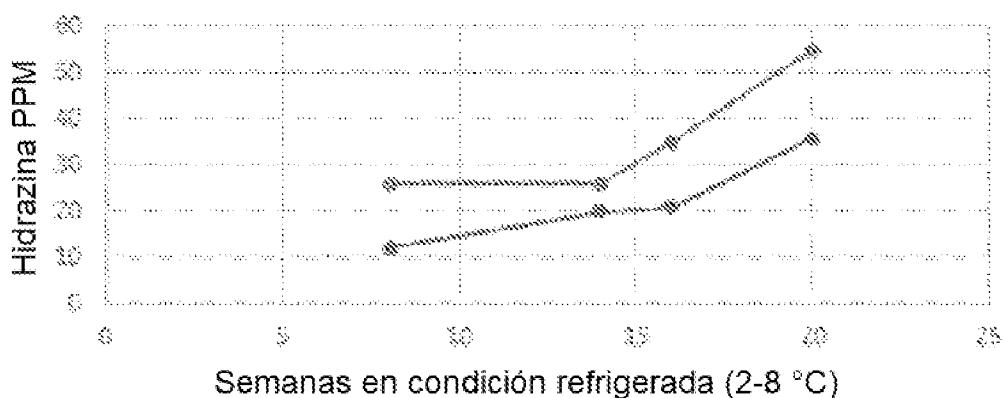


FIG. 5

Hidrazina PPM en muestras almacenadas en condición refrigerada

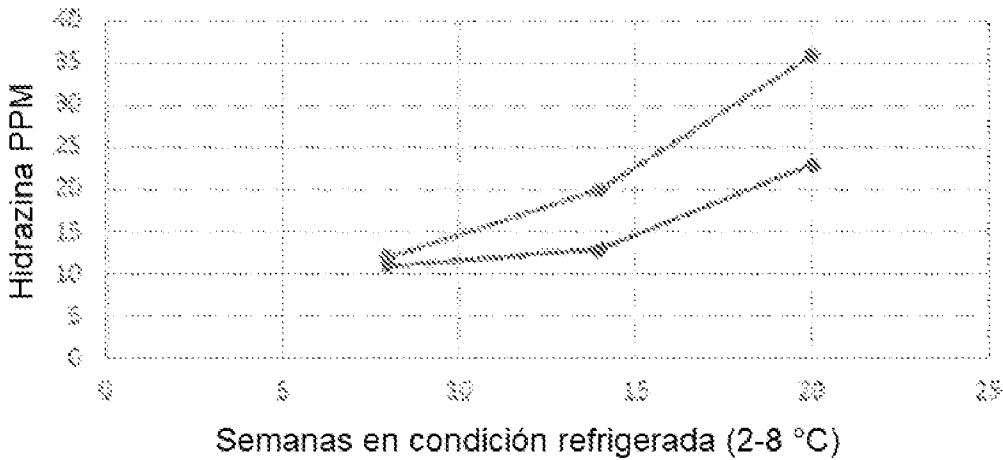


FIG. 6

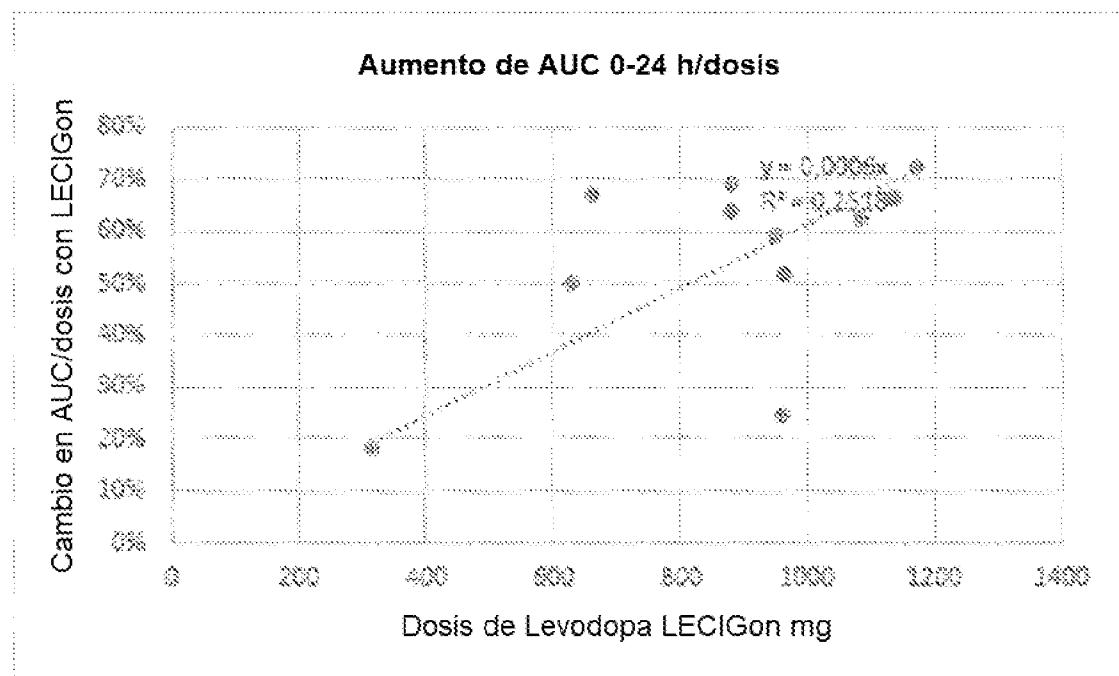


FIG. 7