

(11) Número de Publicação: **PT 2432454 T**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/08 (2017.01) **A61K 9/10** (2017.01)

A61K 31/198 (2017.01) **A61P 25/16** (2017.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.05.17	(73) Titular(es): NEURODERM LTD	
(30) Prioridade(s): 2009.05.19 US 179511 P	WEIZMANN SCIENCE PARK 3 GOLDA MEIR	IL
(43) Data de publicação do pedido: 2012.03.28	STREET 74036 NESS ZIONA	
(45) Data e BPI da concessão: 2017.03.01 113/2017	(72) Inventor(es): ORON YACOBY-ZEEVI	IL
	MARA NEMAS	IL
	(74) Mandatário: VASCO STILLWELL DE ANDRADE	
	RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA DE INIBIDORES DE DOPA DECARBOXILASE**

(57) Resumo:

SÃO REVELADAS NO PRESENTE DOCUMENTO COMPOSIÇÕES QUE INCLUEM, POR EXEMPLO, O SAL DE ARGININA DE CARBIDOPA, E MÉTODOS PARA TRATAR DISTÚRBIOS OU DOENÇAS DE MOVIMENTO OU NEUROLÓGICAS COMO SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS, DOENÇA DE PARKINSON, PARKINSONISMO SECUNDÁRIO, DOENÇA DE HUNTINGTON, SÍNDROME SIMILAR A PARKINSON, PSP, MSA, ALS, SÍNDROME DE SHY-DRAGER E AFEÇÕES RESULTANTES DE FERIMENTO CEREBRAL QUE INCLUI MONÓXIDO DE CARBONO OU INTOXICAÇÃO POR MANGANÊS, COM A UTILIZAÇÃO DE ADMINISTRAÇÃO SUBSTANCIALMENTE CONTÍNUA DE CARBIDOPA OU SAL DA MESMA JUNTAMENTE COM A ADMINISTRAÇÃO DE LEVODOPA.

RESUMO

COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA DE INIBIDORES DE DOPA DECARBOXILASE

São reveladas no presente documento composições que incluem, por exemplo, o sal de arginina de carbidopa, e métodos para tratar distúrbios ou doenças de movimento ou neurológicas como síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, doença de Huntington, síndrome similar a Parkinson, PSP, MSA, ALS, síndrome de Shy-Drager e afeções resultantes de ferimento cerebral que inclui monóxido de carbono ou intoxicação por manganês, com a utilização de administração substancialmente contínua de carbidopa ou sal da mesma juntamente com a administração de levodopa.

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA DE INIBIDORES DE DOPA DECARBOXILASE

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos e formulações úteis em métodos para tratar doenças e distúrbios em que o nível de dopamina no cérebro é reduzido, por exemplo, doença de Parkinson. Em particular, a invenção refere-se a composições que compreendem arginina, levodopa e carbidopa.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A doença de Parkinson é uma afeção degenerativa distinguida por concentração reduzida do neurotransmissor dopamina no cérebro. Levodopa (L-dopa ou L-3,4-dihidroxifenilalanina) é um precursor metabólico imediato da dopamina que, diferente da dopamina, tem a capacidade de cruzar a barreira hematocefálica, e é mais comumente usada para restaurar a concentração de dopamina no cérebro. Pelos últimos 40 anos, levodopa permaneceu a terapia mais eficaz para o tratamento da doença de Parkinson.

No entanto, levodopa tem uma meia vida curta no plasma que, até mesmo sob melhor padrão de cuidados atual comum, resulta em estimulação dopaminérgica pulsátil. A terapia de longo prazo é, portanto, complicada por flutuações motoras e disquinesia que pode representar uma fonte de incapacidade significativa para alguns pacientes. Uma estratégia terapêutica que poderia, por fim, entregar levodopa/dopamina ao cérebro de modo mais contínuo e fisiológico forneceria os benefícios de levodopa padrão com complicações motoras reduzidas e é muito necessária por pacientes que sofrem de doença de Parkinson e outros distúrbios neurológicos ou de movimento (Olanow CW; Mov. Dis. 2008, 23(Suppl. 3):S613 a S622). formulações de

levodopa oral de liberação prolongada foram desenvolvidas, porém, na melhor das hipóteses, observou-se que essas preparações não são mais eficazes do que os comprimidos padrão. A administração contínua de levodopa por administração intraduodenal ou infusão também foi tentada com a utilização de emplastos ou bombas ambulatoriais. Esses tratamentos, especialmente intraduodenal, são extremamente invasivos e inconvenientes. Adicionalmente, esses tratamentos podem estar associados com eventos adversos dopaminérgicos; administração contínua de agonistas de levodopa ou dopa ainda é associada a período de repouso que são auto-limitadores apesar da entrega contínua do fármaco. Nutt JG; Mov. Dis. 2008, 23(Suppl. 3):S580 a 584.

A transformação metabólica de levodopa em dopamina é catalisada pela enzima L-aminoácido decarboxilase aromática, uma enzima ubíqua com concentrações particularmente altas na mucosa intestinal, fígado, cérebro e capilares cerebrais. Devido à possibilidade de metabolismo extracerebral de levodopa, é necessário administrar doses grandes de levodopa que levam a concentrações extracerebrais altas de dopamina que causam náusea em alguns pacientes. Portanto, levodopa é geralmente administrada de modo concomitante com a administração oral de um inibidor de dopa decarboxilase, como carbidopa ou benserazida, que reduz em 60 a 80% a dose de levodopa necessária para uma resposta clínica e, assim, impede determinados de seus efeitos colaterais inibindo-se a conversão de levodopa em dopamina fora do cérebro. Exatamente como essa redução de dose é realizada é incerto. Várias formulações que compreendem apenas levodopa ou juntamente com inibidores de enzimas associadas à metabólica de levodopa são bem conhecidas, por exemplo, inibidores de decarboxilase como carbidopa e benserazida, inibidores de catecol-O-metil transferase (COMT) como

entacapona e tolcapona, e inibidores de monoamona oxidase (MAO)-A ou MAO-B como moclobemida, rasagilina ou selegilina ou safinamida. Os fármacos orais atualmente disponíveis incluem comprimidos de liberação prolongada SINEMET® e SINEMET®CR que incluem carbidopa ou levodopa; comprimidos STALEVO® que contêm carbidopa, entacapona e levodopa; e comprimidos MADOPAR® que contêm levodopa e benserazida. Existe uma necessidade em curso e urgente para os métodos e composições que podem efetuar o estímulo contínuo de L-dopa para tratar de modo mais eficaz os distúrbios de movimento como doença de Parkinson.

Carbidopa [monoidrato de ácido (-)-L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-di-hidroxibenzeno)propanoico], um composto cristalino branco, apenas ligeiramente solúvel em água, é um inibidor de dopa decarboxilase comumente administrado com levodopa. Apenas 40 a 70% de uma dose oral de carbidopa é absorvido no homem, macaco e cachorro. Embora a carbidopa tenha sido administrada oralmente com levodopa por mais de 30 anos, nenhuma formulação líquida estável que tem, por exemplo, nenhuma concentração eficaz num volume adequado para utilização para entrega subcutânea ou transdérmica já foi alcançado. Existe uma necessidade de longa data urgente para essas formulações de carbidopa que pode ser administrada com mais facilidade a pacientes, especialmente em comparação a modos invasivos atuais como administração duodenal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constatou-se, de acordo com a presente invenção, que um sal de arginina de carbidopa pode formar uma formulação líquida estável, adequada para, por exemplo, administração subcutânea, transdérmica, intradérmica, intravenosa e/ou intraduodenal contínua, num pH fisiologicamente aceitável. Essas composições reveladas têm a capacidade de administrar de modo substancialmente contínuo carbidopa a um paciente.

Constatou-se adicionalmente que administrar de modo

substancialmente contínuo um inibidor de dopa decarboxilase como carbidopa, juntamente com coadministração discreta (por exemplo, oral) de levodopa, pode estimular L-dopa de modo substancialmente contínuo e, assim, por exemplo, estender a eficácia de um regime de dosagem oral de levodopa e/ou reduzir a dosagem diária de levodopa, enquanto trata de modo eficaz um distúrbio de movimento e/ou neurológico como doença de Parkinson.

A presente invenção refere-se, em um aspeto, a uma composição líquida farmacologicamente aceitável que compreende arginina, levodopa e carbidopa, em que a dita composição compreende pelo menos 4% em peso de levodopa, tem razão molar de levodopa:arginina selecionada a partir de 1:1,5 a 1:2,5, tem um pH de 8,5 a 10, e é estável a 25 °C por 48 horas ou mais.

Outro aspeto da presente invenção refere-se a um kit que compreende: a) uma primeira composição adequada para administração contínua que compreende a composição líquida da invenção, isto é, uma composição que compreende arginina, 4% em peso de levodopa e carbidopa, tem razão molar de levodopa:arginina selecionada a partir de 1:1,5 a 1:2,5, tem um pH de 8,5 a 10, e é estável a 25 °C por 48 horas ou mais; e b) uma segunda composição adequada para administração oral que compreende levodopa ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster da mesma.

Outro aspeto da presente invenção refere-se ao kit conforme reivindicado no presente documento para utilização no tratamento de um distúrbio neurológico selecionado a partir de: síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, doença de Huntington, ou síndrome similar a Parkinson, ao administrar continuamente a primeira composição em combinação com a segunda composição.

É contemplado no presente documento um sal de arginina de um agente ativo selecionado a partir de carbidopa e

levodopa que são adequados para, por exemplo, administração subcutânea, transdérmica, intradérmica, intravenosa, oral ou intraduodenal contínua.

Também são contempladas no presente documento composições ou formulações líquidas ou de gel farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, líquida à temperatura ambiente) que incluem um sal de arginina de carbidopa, por exemplo, incluem carbidopa e arginina, que podem ser adequadas para administração substancialmente contínua a um paciente, por exemplo, com ou sem a utilização de, por exemplo, um emplastro transdérmico ou bomba subcutânea (por exemplo, uma bomba similar a insulina). Essas composições líquidas contempladas podem incluir pelo menos 1%, pelo menos 4%, pelo menos 6% ou mais em peso de carbidopa, (por exemplo cerca de 2% a cerca de 6% em peso de carbidopa) e, portanto, podem facilitar a administração de quantidades menores de uma formulação farmacologicamente aceitável para alcançar eficácia em comparação a uma formulação de carbidopa que somente tem a capacidade de ter menos de 1% em peso de carbidopa. Em outra forma de realização, contempla-se no presente documento uma composição líquida ou de gel que inclui uma razão molar de cerca de 1,0:0,5 a cerca de 1: a cerca de 2,5, por exemplo, razão molar de 1: 1,0 a 1,2 de carbidopa:aminoácido básico, por exemplo carbidopa:arginina. Uma composição líquida que inclui carbidopa e arginina, conforme contemplado no presente documento, pode ter um pH fisiologicamente aceitável, por exemplo, um pH de cerca de 6,5 a 9,5, por exemplo, cerca de 7 a cerca de 9, ou cerca de 8 a cerca de 9, a 25 °C.

Em ainda outra forma de realização, contempla-se no presente documento uma composição líquida ou de gel farmacologicamente aceitável que inclui uma razão molar de cerca de 1,0:0,5 a cerca de 1:2, por exemplo, razão molar de cerca de 1:1,8 de levodopa:arginina. Por exemplo, é

fornecida no presente documento uma composição líquida que pode incluir pelo menos cerca de 4% em peso, ou pelo menos 5%, pelo menos cerca de 6% (por exemplo, cerca de 3% a cerca de 7%) ou mais em peso de levodopa. Uma composição líquida que tem levodopa e um aminoácido básico, conforme contemplado no presente documento, pode ter um pH de cerca de 8 a 10, por exemplo, cerca de 8,5 a cerca de 9,5, a 25 °C.

As composições líquidas exemplificativas contempladas no presente documento podem ser soluções líquidas, por exemplo, podem ser uma mistura substancialmente homogênea que inclui carbidopa e arginina, e pode incluir água ou, alternativamente, pode ser substancialmente não aquosa. Em outras formas de realização, as composições contempladas também podem incluir um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis como N-metilpirrolidona (NMP), polivinilpirrolidona (PVP), propileno glicol, antioxidantes, ou combinações dos mesmos.

Em algumas formas de realização, a composição líquida farmacologicamente aceitável da invenção pode compreender agentes ativos adicionais como entacapona ou tolcapona.

Também é fornecido no presente documento um kit que compreende: a) uma primeira composição adequada para a administração contínua que compreende a formulação líquida ou de gel que compreende um sal de arginina de carbidopa; b) uma segunda composição adequada para a administração oral que compreende levodopa ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster do mesmo; e c) opcionalmente instruções de administração da primeira formulação em combinação com a segunda formulação.

A primeira composição no kit para a administração contínua do sal de arginina de carbidopa pode ser formulada para administração transdérmica, intradérmica, subcutânea, intravenosa ou intraduodenal como com a utilização de uma bomba de infusão.

A segunda composição no kit, isto é, a composição de levodopa, pode compreender levodopa, um sal farmaceuticamente aceitável de levodopa, de preferência um sal de arginina da mesma conforme revelado no presente documento, ou pode ser uma composição que inclui levodopa e compreende adicionalmente um ou mais inibidores de decarboxilase como carbidopa e/ou benserazida, ou um ou mais inibidores de catecol-O-metil transferase (COMT) como entacapona e/ou tolcapona, ou um ou mais inibidores de MAO-A ou MOA-B como selegilina e/ou rasagilina, ou combinação dos mesmos.

Além disso, as composições fornecidas no presente documento são úteis em um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio distinguido por níveis reduzidos de dopamina no cérebro do paciente (por exemplo, doença de Parkinson), que compreende administrar de modo substancialmente contínuo a um paciente com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de decarboxilase, um sal da mesma, por exemplo, um sal de arginina de carbidopa, ou um éster da mesma, e administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa ou sal farmaceuticamente aceitável do mesma (por exemplo, arginina levodopa), ou composição que compreende levodopa (por exemplo, administrar uma composição, por exemplo, um comprimido, que tem levodopa como seu único agente ativo, ou uma composição que inclui levodopa e um ou mais outros agentes ativos como carbidopa, benserazida, entacapona, tolcapona, selegilina e/ou rasagilina.

Em uma forma de realização, as composições são úteis em um método para o tratamento ou atenuação de um distúrbio de movimento ou neurológico em um paciente com necessidade das mesmas, que compreendem: administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende um sal de aminoácido básico de carbidopa (por exemplo, carbidopa arginina) e administrar uma quantidade

terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende levodopa. Por exemplo, uma composição que compreende carbidopa e arginina pode ser administrada de modo substancialmente contínuo e/ou a composição que compreende levodopa pode ser administrada em intervalos discretos (por exemplo, através de administração oral uma, duas, três ou mais vezes por dia), durante a administração substancialmente contínua da composição que compreende um sal de carbidopa arginina.

Além disso, as composições fornecidas no presente documento são úteis em um método para inibir de modo substancialmente contínuo uma atividade de decarboxilase e/ou um método para aumentar a meia vida de levodopa em um paciente que recebe levodopa, que compreende administrar (por exemplo, de modo substancialmente contínuo) ao paciente uma composição líquida ou de gel que compreende um sal de carbidopa como carbidopa arginina. Por exemplo, os métodos revelados podem resultar em uma meia vida de levodopa no plasma de um paciente que é pelo menos 1,5, ou pelo menos duas vezes mais longa após a administração contínua de carbidopa em comparação à meia vida de levodopa no soro do paciente após administrar levodopa com administração oral descontínua de carbidopa.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As Figuras 1A a 1C retratam os espectros de massa de sal de carbidopa (CD) arginina.

As Figuras 2A a 2C retratam os espectros de massa de sal de levodopa (LD) arginina.

As Figuras 3A a 3C mostram os níveis médios de carbidopa determinados no plasma de suínos Landrace X Large White fêmeas (30 a 35kg) após a administração oral de (3A) Stalevo (100/25/200 mg, LD/CD/E), (3B) Dopicar+Lodosyn (125/25 mg de LD/CD), (3C) Sinemet CR (100/25 mg, LD/CD) q8 e 12h, com (quadrados) ou sem (diamantes) administração subcutânea contínua de solução de carbidopa

a 3%.

As Figuras 4A a 4B mostram níveis cerebrais de L-Dopa e dopamina (4A, painéis esquerdo e direito, respetivamente), e níveis plasmáticos de carbidopa e L-Dopa (4B, painéis esquerdo e direito, respetivamente), determinados em murganhos CD-1 após a administração oral de levodopa/carbidopa com ou sem administração subcutânea contínua de carbidopa.

As Figuras 5A a 5B retratam níveis médios de L-Dopa (5A) e carbidopa (5B) determinados no plasma de suínos Landrace X Large White fêmeas (30 a 35kg) após a administração subcutânea contínua de carbidopa a 0, 2 e 4% com administração oral de Sinemet® (100/25 mg) q8h.

As Figuras 6A a 6B retratam níveis médios de L-Dopa determinados no plasma de dois suínos Landrace X Large White fêmeas (30 a 35kg) (6A, Porco nº 3; 6B, Porco nº 4) após a administração subcutânea contínua de carbidopa a 2 e 4% com administração oral de Dopicar® (125/12,5 mg de LD/CD) + Lodosyn® (12,5 mg de CD) q12h.

A Figura 7 mostra as concentrações (ng/mL) de LD (levodopa) médias (\pm SD) conforme determinado no plasma de suínos Landrace X Large White fêmeas (30 a 35kg) após a administração oral de Stalevo (LD/CD/E 100/25/200), q8h, com ou sem administração de benserazida ou carbidopa subcutânea contínua (60 mg /dia).

As Figuras 8A a 8B retratam níveis plasmáticos de (8A) L-dopa e (8B) 3-O-metildopa (3-OMD) conforme determinado no plasma de suínos Landrace X Large White fêmeas (30 a 35kg) após a administração subcutânea contínua de carbidopa a 2%, com ou sem entacapona a 2,5%, e administração oral de L-dopa/Carbidopa (LD/CD).

A Figura 9 mostra os resultados da entrega transdérmica de carbidopa propil éster (CDPE).

As Figuras 10A a 10B retratam níveis plasmáticos de (10A) levodopa e (10B) carbidopa conforme determinado no plasma

de suínos Landrace X Large White fêmeas (30 a 35kg) após a administração oral de LD e CD revestida e não revestida entérica como sais de arginina (designados LDs e CDs, respetivamente, 100/25 mg de LD/CD) em comparação a (100/25 mg de LD/CD).

A Figura 11 retrata a inibição de descarboxilação de L-Dopa por carbidopa e carbidopa propil éster (CDPE).

As Figuras 12A a 12B retratam a inibição de descarboxilação de L-dopa (12A) e o metabolismo de L-dopa a dopamina (12B) por carbidopa e carbidopa propil éster em extrato de fígado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

É revelada no presente documento uma composição líquida que tem um pH fisiologicamente aceitável que inclui um sal de arginina de carbidopa (por exemplo, arginina e carbidopa) que é estável à temperatura ambiente, o que pode facilitar a entrega contínua de uma quantidade eficaz de carbidopa a um paciente de modo minimamente invasivo (por exemplo, uma formulação líquida revelada compreende uma concentração significativamente alta de carbidopa de modo que a administração de quantidades grandes de líquido não sejam necessárias). Essas formulações podem facilitar a inibição de decarboxilase contínua, o que prolonga a meia vida de levodopa. Por exemplo, resultados de estudos *in vivo*, conforme descrito abaixo, em que L-dopa foi administrada de modo contínuo em paralelo à administração oral de carbidopa a cada 6 a 8 horas demonstra um padrão pulsátil de níveis plasmáticos de que coincidem com o regime de dosagem oral de carbidopa, mas concomitante e/ou frequentemente repetido, por exemplo, dosagem simultânea de inibidor de dopa decarboxilase (por exemplo, de carbidopa ou um sal da mesma, ou benserazida) com ou sem inibidores de COMT com administração contínua ou descontínua de levodopa é mais eficaz no tratamento de, por exemplo, doença de Parkinson. Adicionalmente, constatou-se que o

perfil farmacocinético de, por exemplo, carbidopa (com ou sem entacapona) suporta essas novas terapias que incluem a administração substancialmente contínua de inibidores de dopa decarboxilase (por exemplo, benserazida ou carbidopa ou um sal da mesma) com ou sem inibidores de COMT juntamente com a administração (contínua ou em intervalos descontínuos) de, por exemplo, levodopa ou um sal da mesma.

Contempla-se no presente documento formulações de carbidopa que permitem inesperadamente a dissolução estável de concentrações maiores (por exemplo, maior do que 1% em peso) de carbidopa e/ou levodopa em, por exemplo, pH fisiologicamente aceitável, para, por exemplo, administração transdérmica ou subcutânea substancialmente contínua. Essas formulações também podem ser adequadas para administração intravenosa, intradérmica, oral ou intraduodenal. Por exemplo, são fornecidas no presente documento formulações e métodos com a capacidade para obter inibição substancialmente constante de atividade de dopa decarboxilase mediante administração, aumentando, assim, a meia vida da levodopa administrada e reduzindo substancialmente a pulsatilidade de níveis plasmáticos de levodopa para evitar níveis basais baixos de levodopa plasmáticos.

Uma estratégia de tratamento de administração de carbidopa contínua de acordo com a presente invenção pode simular L-dopa de modo substancialmente contínuo. Por exemplo, terapias e/ou métodos conforme contemplado no presente documento podem se estender em um regime de dosagem oral de levodopa a cerca de 2 a cerca de 3 vezes/dia, e/ou reduzir diariamente a dose de levodopa, e/ou reduzir ou até mesmo eliminar o risco de complicações motoras associadas às formulações de levodopa orais padrão nos pacientes com Parkinson.

Contempla-se no presente documento, em uma forma de realização, uma formulação farmacologicamente aceitável que

inclui um sal de carbidopa arginina que permite a administração substancialmente contínua de carbidopa. Por exemplo, enquanto a base livre de carbidopa é praticamente insolúvel em álcool, clorofórmio ou éter e apenas ligeiramente solúvel em água, contempla-se no presente documento, por exemplo, uma formulação líquida estável que inclui carbidopa e pode ser adequada para a administração substancialmente contínua a um paciente. Adicionalmente, essas formulações podem ter um pH fisiologicamente aceitável.

A presente revelação fornece um sal de carbidopa arginina.

A revelação também fornece, em uma forma de realização, uma formulação líquida que compreende um sal de carbidopa arginina. Por exemplo, um sal de carbidopa arginina revelado pode ser dissolvido em uma solução aquosa, por exemplo, que tem um pH de cerca de 6 a 9,5, de preferência, de cerca de 7 a cerca de 9, com mais preferência, de cerca de 8 a 9 a 25 °C ou a 30 °C. Alternativamente, carbidopa (base livre) e arginina são dissolvidas juntas em um líquido (por exemplo, um líquido aquoso) para formar uma formulação líquida revelada. As formulações líquidas reveladas podem incluir cerca de 1,0% em peso ou mais de carbidopa ou sal de carbidopa arginina, por exemplo, pode incluir cerca de 1% a cerca de 20% em peso ou mais de carbidopa, por exemplo, cerca de 2% a cerca de 10% em peso de carbidopa. Por exemplo, uma formulação líquida pode incluir carbidopa e arginina na razão molar de cerca de 1: 0,5 a cerca de 1:2,5, ou cerca de 1:1 a cerca de 1:1,2, por exemplo, cerca de 1:1 ou 1:1,1.

As formulações líquidas reveladas (por exemplo, uma composição líquida que compreende carbidopa e arginina ou um sal de arginina de carbidopa) pode ser estável por 24 horas, por 48 horas, por 7 dias, ou mais a 25 °C. Por exemplo, uma formulação líquida exemplificativa pode

incluir uma razão molar de 1:1,1 de carbidopa:arginina, com cerca de 2% a cerca de 15%, ou cerca de 2% a cerca de 10%, ou 2% a cerca de 6% em peso de carbidopa. Essa formulação líquida de carbidopa:arginina pode ser mais estável em 7 dias em comparação a uma composição líquida que inclui um sal de lisina ou histidina de carbidopa.

Em algumas formas de realização, composições ou formulações líquidas reveladas são soluções líquidas, isto é, são misturas líquidas substancialmente homogêneas. Essas misturas líquidas podem compreender água e/ou outros excipientes. Em outra forma de realização, composições líquidas reveladas podem ser substancialmente não aquosas.

Por exemplo, conforme revelado no Exemplo 6, abaixo, uma solução líquida estável pode ser inesperadamente formada a partir de carbidopa e arginina. Essa solução é estável à temperatura ambiente, por exemplo, é uma solução substancialmente límpida, até mesmo em concentrações de carbidopa altas de 2, 3, 4, 6, e/ou 8 por cento em peso de carbidopa. Essas soluções, por exemplo, até cerca de 6 por cento em peso de carbidopa, são estáveis (por exemplo, nenhuma precipitação) pelo menos por 48 horas. Adicionalmente, devido ao facto de que essas soluções reveladas, até mesmo em concentrações altas de carbidopa, têm um pH fisiologicamente aceitável, essas soluções podem ser ajustadas para um pH adequado, mas ainda ter uma quantidade significativa de carbidopa em um volume menor de modo que facilite a administração no paciente, sem, por exemplo, administrar volumes grandes da solução.

Adicionalmente, as soluções que têm carbidopa e arginina (por exemplo, o sal de arginina de carbidopa) são inesperadamente mais estáveis até mesmo em comparação a soluções de carbidopa com outros aminoácidos básicos como histidina ou lisina, conforme mostrado abaixo, por exemplo, no Exemplo 6.

As formulações líquidas contempladas podem, em algumas

formas de realização, compreender adicionalmente levodopa ou levodopa e arginina, e/ou opcionalmente um inibidor de catecol-O-metil transferase (COMT), como entacapona ou tolcapona; e/ou um inibidor de monoamina oxidase (MAO)-A ou MAO-B, como moclobemida, rasagilina, selegilina ou safinamida.

Fornece-se também no presente documento uma formulação líquida que compreende um sal de arginina de levodopa, ou uma formulação líquida que compreende arginina e levodopa. Em uma forma de realização, é fornecida no presente documento uma formulação líquida que inclui levodopa e arginina em uma razão molar de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5, ou cerca de 1: 1,8 a cerca de 1,20. Essas formulações ou soluções de levodopa e arginina pode ter um pH de cerca de 8 a cerca de 10, por exemplo, cerca de 8,5 a cerca de 9,5. Uma formulação revelada que tem levodopa e arginina pode incluir cerca de 2%, 3%, 4%, 5%, 6% ou mais em peso de levodopa, por exemplo, pode incluir cerca de 4% ou mais em peso de levodopa.

Em algumas formas de realização, uma formulação líquida revelada será estável por um período de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 1 semana, ou 1 mês ou mais à temperatura ambiente. Nas formas de realização preferenciais da invenção, uma formulação líquida revelada compreende adicionalmente um excipiente farmacologicamente aceitável como, por exemplo, N-metilpirrolidona (NMP), polivinilpirrolidona (PVP), propilenoglicol, ou uma combinação de um ou mais dos mesmos, e pode compreender adicionalmente um ou mais antioxidantes como, sem limitação, N-acetil cisteína, bissulfeto de sódio, glutatona, e ácido ascórbico. Por exemplo, em uma modalidade, é fornecido no presente documento uma formulação líquida estável que compreende cerca de 0,5 a cerca de 20% de carbidopa (por exemplo, cerca de 2% a cerca de 6%), cerca de 0,25 a cerca de 20% de arginina, cerca de

0 a cerca de 30% de NMP, cerca de 0 a cerca de 5% de PVP, e/ou cerca de 0 a cerca de 5% de um ou mais antioxidantes solúveis em água, em peso.

A revelação fornece adicionalmente um pó liofilizado estável que compreende um sal de carbidopa arginina. Em uma forma de realização, esse pó liofilizado estável pode compreender cerca de 20 a 99% do sal de carbidopa, cerca de 0 a 60% de NMP, cerca de 0 a 15% de PVP, e cerca de 0 a 5% de um ou mais antioxidantes solúveis em água. O pó liofilizado pode ser reconstituído em uma formulação líquida pela adição de apenas água ou água com NMP, e pode incluir, ou não, antioxidantes.

As formulações líquidas da invenção podem ser projetadas para a administração contínua de um sal de carbidopa ou levodopa a um paciente com necessidade do mesmo. Por exemplo, um paciente pode ser administrado de modo substancialmente contínuo (por exemplo de modo subcutâneo, transdérmico, intraduodenal, intradérmico ou intravenoso) uma formulação que inclui o sal de carbidopa arginina revelado, enquanto levodopa, um sal de levodopa, ou uma composição que compreende levodopa é administrado oralmente em intervalos descontínuos, por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 vezes por dia.

Conforme utilizado no presente documento no relatório descritivo, o termo "uma composição que compreende levodopa" contempla formulações que compreendem levodopa, opcionalmente junto com um ou mais inibidores de decarboxilase, um ou mais inibidores de catecol-O-metil transferase (COMT) e/ou um ou mais inibidores de MAO-A ou MAO-B. Por exemplo, uma composição que compreende levodopa pode incluir uma formulação de dosagem que compreende levodopa (ou um sal da mesma) e, opcionalmente, um ou mais outros fármacos, em que a formulação de dosagem pode ser uma formulação de liberação imediata, liberação controlada, liberação dupla ou de múltiplas liberações adequadas para

administração oral.

O termo "inibidor de decarboxilase" refere-se a um inibidor de dopa decarboxilase (DDC), por exemplo, um fármaco que inibe o metabolismo periférico de levodopa a dopamina por ácido L-amino aromático decarboxilase como carbidopa e benserazida.

O termo "transportador farmacêuticamente aceitável" ou "excipiente farmacêuticamente aceitável" conforme utilizado no presente documento refere-se a qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, conservantes, antioxidantes, revestimentos, isotônicos e agentes de retardo de absorção, e similares, que são compatíveis com a administração farmacêutica. A utilização desses meios e agentes para substâncias farmacêuticamente ativas é bem conhecida na técnica. As composições também podem conter outros compostos ativos que fornecem funções terapêuticas suplementares, adicionais ou melhoradas.

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

O termo "inibidores de COMT" refere-se a inibidores que inibem a degradação de levodopa a 3-metildopa por catecol-O-metil transferase e prolonga a ação de levodopa, como entacapona ou tolcapona. Por exemplo, as composições que compreendem levodopa contempladas no presente documento também podem incluir um inibidor de decarboxilase (carbidopa ou benserazida) e entacapona, por exemplo, "terapia tripla".

Os termos "inibidores de MAO-A ou MAO-B" referem-se a inibidores que impedem a quebra de dopamina por monoamina oxidases A ou B, por exemplo, moclobemida, rasagilina, selegilina ou safinamida, com mais preferência, rasagilina.

Além disso, contempla-se no presente documento um kit

que compreende: a) uma primeira formulação que compreende um sal de carbidopa arginina e/ou carbidopa e arginina, em que a dita primeira formulação é adequada para a administração contínua; b) uma segunda formulação que compreende levodopa ou um sal de arginina de levodopa, em que a dita segunda formulação é adequada para a administração oral; e c) instruções para a administração da formulação a) em combinação com a formulação b). A formulação a) que compreende o sal de carbidopa pode ser adequada para a administração contínua por qualquer rota adequada como transdérmica, intravenoso, subcutânea, intradérmica, intramuscular ou intraduodenal.

A primeira formulação de um kit contemplado que compreende o sal de carbidopa pode ser líquida ou um pó liofilizado que pode ser reconstituído em uma formulação líquida, ou, por exemplo, pode fazer parte de um emplastro transdérmico, e pode ser projetado para a administração contínua por qualquer rota adequada como, sem limitação, transdérmica, intravenosa, subcutânea, intradérmica, intramuscular ou intraduodenal. Em uma forma de realização, a primeira formulação compreende o sal de carbidopa arginina revelado e é adequada para administração subcutânea. A segunda formulação de um kit contemplado pode incluir a levodopa, um éster de levodopa, um sal de levodopa, ou uma composição que compreende levodopa, e pode ser apresentada como qualquer dosagem oral adequada como, sem limitação, pílulas, comprimidos, comprimidos dispersáveis, cápsulas, líquido e similares. Em uma forma de realização, a segunda formulação pode estar na forma de uma formulação oral de liberação imediata, liberação controlada ou liberação dupla que compreende tanto levodopa quanto benserazida ou tanto levodopa quanto carbidopa. Essa formulação oral na forma de pílulas, comprimidos, ou similares, pode compreender uma razão entre carbidopa ou benserazida e levodopa de cerca de 1:10 a 1:4, de

preferência, de cerca de 1:4 a 1:1. Outras segundas formulações contempladas incluem formulações, por exemplo, comprimidos que incluem levodopa, carbidopa, e entacapona, ou, por exemplo, um comprimido que inclui sal de levodopa arginina e/ou sal de carbidopa arginina.

Em outra forma de realização, o kit compreende uma primeira formulação líquida que compreende carbidopa e arginina adequadas para, sem limitação, administração contínua transdérmica, intravenosa, subcutânea, intradérmica, intramuscular, intraduodenal e uma segunda formulação na forma de uma formulação oral de liberação imediata, liberação controlada ou liberação dupla que compreende levodopa e carbidopa. A formulação oral na forma de pílulas, comprimidos, ou similares, pode compreender uma razão entre carbidopa e levodopa de cerca de 1:10 a cerca de 1:4, de preferência de cerca de 1:4 a cerca de 1:1.

Contempla-se também, presente documento, uma formulação que compreende um éster de carbidopa como, sem limitação, o éster de etil, propil, isopropil ou hexil de carbidopa, e sais dos mesmos. Os exemplos de ésteres de levodopa contemplados no presente documento incluem os ésteres de alquil, por exemplo, o éster de metil, etil, propil, ou isopropil, ou o éster de benzil.

As composições da presente invenção são úteis para o tratamento de uma doença ou distúrbio distinguido por níveis reduzidos e/ou flutuantes de dopamina em um cérebro do paciente quando coadministradas de modo substancialmente contínuo a um paciente com necessidade juntamente com uma quantidade terapeuticamente eficaz de levodopa ou sal da mesma ou uma composição que compreende levodopa. Conforme mostrado nos Exemplos, a administração contínua separada de carbidopa, juntamente com a administração de levodopa, até mesmo com a administração descontínua (por exemplo, oral) de levodopa, a um paciente resulta em níveis significativamente maiores de levodopa no plasma de um

paciente mediante a administração em comparação a um padrão atual de dosagem simultânea de carbidopa e levodopa descontínua. Por exemplo, os métodos revelados podem resultar em uma meia vida de levodopa no plasma de um paciente que é pelo menos 1,5, ou pelo menos duas vezes, mais longa após a administração contínua de carbidopa em comparação à meia vida de levodopa no soro do paciente após administrar levodopa sem a administração contínua de carbidopa (por exemplo, com administração oral descontínua).

A administração contemplada de, por exemplo, carbidopa e levodopa, após os métodos reveladas, pode ser executada, tipicamente, ao longo de um período de tempo definido (geralmente semanas, meses ou anos dependendo da combinação selecionada). As terapias contempladas são destinadas a abranger a administração de múltiplos agentes terapêuticos de modo que um inibidor de dopa decarboxilase seja administrado de modo substancialmente contínuo enquanto levodopa é administrada em intervalos descontínuos, bem como a administração de agentes terapêuticos contemplados, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, de modo substancialmente simultâneo. A administração pode ser efetuada por qualquer rota adequada que inclui, sem limitação, rotas orais, rotas intravenosas, rotas intramusculares, rotas intradérmicas, de modo subcutâneo, transdérmico e absorção direta através de tecidos de membrana mucosa.

Em algumas formas de realização, a levodopa pode ser administrada pela mesma rota ou por rotas diferentes em comparação à administração de, por exemplo, uma formulação de carbidopa contemplada. Por exemplo, a carbidopa pode ser administrada de modo subcutâneo, por exemplo, de modo substancialmente contínuo, enquanto a levodopa pode ser administrada oralmente, por exemplo, em intervalos descontínuos. Em uma forma de realização, uma composição de

carbidopa líquida revelada (por exemplo, que tem carbidopa e arginina) é administrada de modo substancialmente contínuo, enquanto uma composição oral que inclui levodopa (e também pode incluir um ou mais outros agentes ativos como um inibidor de dopa decarboxilase) é administrada em intervalos descontínuos. Alternativamente, por exemplo, tanto levodopa quanto carbidopa podem ser administradas de modo subcutâneo ou transdérmico.

A doença ou distúrbio distinguido por níveis reduzidos de dopamina no cérebro contemplados no presente documento são distúrbios neurológicos ou de movimento que incluem síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, doença de Huntington, síndrome similar a Parkinson, paralisia supranuclear progressiva (PSP), atrofia de sistema múltiplo (MSA), esclerose lateral amiotrófica (ALS), síndrome de Shy-Drager e afeções que resultam do ferimento cerebral que inclui monóxido de carbono ou intoxicação por manganês. Em uma forma de realização preferencial, a doença a ser tratada é doença de Parkinson.

Nas formas de realização preferenciais, o inibidor de decarboxilase contemplado é o sal de arginina de carbidopa. Uma formulação de carbidopa/arginina revelada pode ser administrada de modo substancialmente contínuo com a utilização, por exemplo, de uma formulação líquida, por exemplo, por meio de uma bomba para infusão subcutânea (bomba de insulina) em uma taxa média de cerca de 10 a 250 mL/hora, de preferência cerca de 15 a 85 mL/hora, em combinação com administração oral de levodopa, um sal de arginina de levodopa, ou composição que compreende levodopa.

Por exemplo, de acordo com a invenção, uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma composição que compreende carbidopa e arginina pode ser administrada de modo substancialmente contínuo a um paciente para tratar um

distúrbio de movimento ou neurológico, por exemplo, doença de Parkinson, enquanto a segunda composição do kit que compreende levodopa ou um sal da mesma, por exemplo, o sal de levodopa arginina, é administrado de modo não contínuo ao paciente,

Em algumas formas de realização, a composição que compreende carbidopa e arginina pode ser líquida na temperatura ambiente. A composição pode ser administrada de modo substancialmente contínuo ao longo de 12 horas, 1 dia, 1 semana ou mais. A composição que compreende levodopa pode formar toda ou parte de uma formulação oral de liberação imediata, liberação controlada ou liberação dupla que compreende levodopa e, opcionalmente, benserazida ou carbidopa, e pode ser administrada 1, 2, 3, ou 4 ou mais vezes por dia, por exemplo, por administração oral (por exemplo, por comprimido).

Além disso, as composições fornecidas no presente documento são úteis em um método para o método para tratamento de uma doença ou distúrbio distinguido por níveis reduzidos de dopamina no cérebro do paciente, (por exemplo, doença de Parkinson) que compreende coadministrar de modo substancialmente contínuo a um paciente com necessidade uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de levodopa revelado.

A invenção a ser genericamente descrita agora, será mais prontamente compreendida a título de referência aos seguintes exemplos.

EXEMPLOS

Exemplo de referência 1 - preparação e caracterização de sal de carbidopa-arginina

O sal de Carbidopa (CD)-Arginina foi preparado conforme a seguir:

Carbidopa [Teva Pharmaceuticals Ltd., Israel] foi pesado em um recipiente adequado com L-arginina [Merck] (em razão molar de 1:1) e uma solução de bissulfeto de sódio a

0,2% [Sigma] em água foi adicionada para obter uma concentração final de carbidopa a 4,0%. A mistura foi aquecida para 65 ± 10 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram dissolvidos completamente, a solução foi filtrada com a utilização de 0,45 µM de membrana de náilon. A solução filtrada foi congelada imediatamente em gelo seco e subsequentemente submetida à liofilização. Os cristais esbranquiçados foram obtidos e subsequentemente submetidos à análise de MS. Os resultados analíticos de MS mostraram claramente íões e fragmentos de carbidopa e L-arginina (Figura 1a). O pico 249 representa carbidopa + Na (226+ 23) com fragmentos: 227, 188 e 144 (Figura 1b); Pico 187 representa arginina +2H (174+2) com fragmentos: 157, 130 e 116 (Figura 1c).

Exemplo de referência 2 - preparação de solução/formulação de carbidopa para administração subcutânea

Uma solução/formulação de Carbidopa a 4% foi preparada conforme a seguir:

Carbidopa [Assia Ltd., Israel] foi pesada em um recipiente adequado e água foi, então, adicionada para obter 73% do peso em batelada projetado total. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. L-Arginina [Sigma] foi adicionada à mistura para obter uma razão molar de 1:1 com carbidopa. A mistura foi aquecida para 65 ± 10 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram dissolvidos completamente, N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionada para obter a concentração final de 10% (p/p). A solução de bissulfeto de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 1% (v/p). A agitação foi continuada por 30 minutos adicionais a 65 ± 3 °C. Posteriormente, uma solução de PVP [Polivinilpirrolidona, Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 1% (v/p). A agitação foi continuada por 30 minutos a 65 ± 3 °C. O aquecimento foi interrompido e a preparação foi deixada

arrefecer naturalmente até a temperatura ambiente. A solução foi filtrada com a utilização de uma membrana de PVDF a 0,22 µM estéril.

Soluções/formulações de Carbidopa-arginina, 2 e 3%, foram preparadas diluindo-se a solução/formulação de carbidopa-arginina a 4 com a respectiva quantidade de água duplamente destilada (DDW).

Exemplo de referência 3 - preparação de solução/formulação de carbidopa para administração subcutânea

Uma solução/formulação de Carbidopa a 6% foi preparada conforme a seguir:

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

Exemplo de referência 4 - preparação de solução/formulação de carbidopa para administração subcutânea

Uma solução/formulação de Carbidopa a 4% foi preparada conforme a seguir:

Carbidopa [Teva] e L-arginina [Merck] (razão molar de 1:1,1) foram pesadas em um recipiente adequado e água foi adicionada para obter 89% do peso em batelada projetado total. N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionada para obter a concentração final de 3,5% (p/p). A solução de bissulfeto de sódio [Sigma] foi preparada e

adicionada para obter uma concentração final de 0,05% (v/p). A mistura foi aquecida para 65 ± 10 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos o aquecimento foi interrompido e a preparação foi deixada arrefecer naturalmente até a temperatura ambiente. A solução foi filtrada com a utilização de uma membrana de PVDF a 0,22 µm estéril.

Soluções/formulações de carbidopa-arginina, 2 e 3%, foram preparadas diluindo-se a solução/formulação de carbidopa-arginina a 4% com a respectiva quantidade de água duplamente destilada (DDW) que contém NMP a 3,5%, com ou sem bissulfeto de sódio a 0,05%.

Exemplo de referência 5 - preparação de formulação de carbidopa para entrega transdérmica

Uma formulação de Carbidopa a 8% foi preparada conforme a seguir:

Carbidopa [Teva] e L-arginina [Merck] (razão molar de 1:1) foram pesadas em um recipiente adequado e propileno glicol (Merck) foi adicionada para obter 75% do peso em batelada projetado total. A solução de bissulfeto de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 0,05%. A mistura foi aquecida para 65 ± 10 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos o aquecimento foi interrompido e a preparação foi deixada arrefecer naturalmente até a temperatura ambiente. PEG-400 [Merck], 10% do peso em batelada projetado total, foi adicionado. O pH foi ajustado para 7,5 com ácido láctico a 85% [Fluka].

Exemplo de referência 6 - preparação e estabilidade de soluções/formulações carbidopa-arginina, carbidopa-lisina e carbidopa-histidina

As soluções/formulações de Carbidopa foram preparadas conforme a seguir:

Carbidopa [Teva] foi pesada em um recipiente adequado com L-arginina [Merck] ou L-lisina [Sigma] ou L-histidina

[Sigma] (em razão molar de 1:1, 1:1,1 ou 1:2) e água foi adicionada. N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionada para obter a concentração final de 5% (p/p). A solução de bissulfeto de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 0,05% (v/p). A mistura foi aquecida para 68 ± 3 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram completamente dissolvidos o aquecimento foi interrompido e a preparação foi deixada arrefecer naturalmente até a temperatura ambiente. As formulações estáveis (CD:lisina a 2% e CD:arginina a 2% de razão molar de 1:1,1) foram adicionalmente submetidas a análise de HPLC em t=0 e t=7dias a 25 °C.

Os resultados mostram a diferença significativa entre os três aminoácidos básicos [L-arginina (PI-10,76), L-lisina (PI-9,74) e L-histidina (PI-7,59)] em relação ao seu efeito sobre a solubilidade e estabilidade de carbidopa em solução aquosa: A Tabela 1 indica a solubilidade e estabilidade de carbidopa nessas soluções aquosas com aminoácidos básicos (arginina, lisina ou histidina) conforme determinado visualmente (Tabela 1A) ou por UV-HPLC (Tabela 1B). Com arginina, uma solução estável de carbidopa a 6% foi preparada, considerando que uma solução com apenas menos do que 4% poderia ser formulada com lisina (Tabela 1A). Além disso, uma solução de carbidopa a 2% com lisina foi menos estável do que com arginina após 7 dias a 25 °C (Tabela 1B). Além disso, uma solução estável com histidina em concentrações $\geq 1\%$ não poderia ser produzida (Tabela 1A).

Tabela 1a

Solução de Carbidopa e Arginina						
Concentração de CD (%)	2	4	4	5	6	8
Razão molar CD:Arginina	1 a 1	1 a 1	1 a 1,1	1 a 1,1	1 a 1,1	1 a 1,1
pH da Solução	8,2	8,2	8,4	8,5	8,7	8,9

Solução	Límpida,	Límpida ,	Límpida,	Límpida,	Límpida,	Límpida,
Aparência	ligeiramente amarela	ligeiramente amarela	ligeiramente amarela	ligeiramente amarela	ligeiramente amarela	ligeiramente amarela
Estabilidade após 48 horas (visual)	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável	Precipitada dentro de 24 horas
Soluções de Carbidopa e lisina						
Concentração de CD (%)	2	4	2	4		
Razão Molar CD: Lisina	1 a 1	1 a 1	1 a 1,1	1 a 1,1		
pH da Solução	8,1	N/A	8,2	8,23		
Aparência da Solução	Límpida, ligeiramente amarela	Não dissolveu	Límpida, amarela	Precipitada dentro de alguns minutos		
Soluções de Carbidopa e histidina						
Estabilidade após 48 horas (visual)	Precipitada após 2 horas	N/A N/A	Estável			
Soluções de Carbidopa e histidina						
Concentração de CD (%)	1	4	2	4		
Razão Molar CD:Histidina	1 a 1,1	1 a 1,1	1 a 2	1 a 2		
PH da Solução	N/A	N/A	6,7	N/A		
Aparência da Solução	Não dissolveu	Não dissolveu	Límpida, branca	Não dissolveu		
Estabilidade após 48 horas (visual)	N/A	N/A	Precipitada após 1 hora	N/A		

Tabela 1b

Aminoácido (AA)	Razão Molar CD:AA	CD (%)	Tempo de Análise	CD Ensaio (%)	Perfil de Impurezas (% de Área)				
					3-OMD	TA 5,3	TA 12,6	TA 13,6	TA 14,5
Lisina	1:1,1	2	t=0	95,1	0	3,3	0	0,50	1,07

Arginina	1:1,1	2	t=0	94,1	0	4,5	0	0,41	1,05
Lisina	1:1,1	2	t=7d à TA	70,8	0	N/A	0	1,39	26,4
Arginina	1:1,1	2	t=7d à TA	77,6	0	N/A	0	1,34	19,4
N/A = Não Aplicável									

Exemplo de referência 7 - preparação de sal de levodopa-arginina

O sal de Levodopa (LD)-arginina foi preparado conforme a seguir:

Levodopa [Teva] foi pesado em um recipiente adequado com L-arginina [Merck] (em razão molar de 1:1,8) e uma solução de bissulfeto de sódio a 0,2% [Sigma] em água foi adicionada para obter uma concentração final de L-Dopa a 4,4%. A mistura foi aquecida para 65 ± 10 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram dissolvidos completamente, a solução foi filtrada com a utilização de 0,45 mM de membrana de náilon. A solução filtrada foi congelada imediatamente em gelo seco e subsequentemente submetida à liofilização. A solução filtrada foi congelada imediatamente em gelo seco e subsequentemente submetida à liofilização. Os cristais esbranquiçados foram obtidos e subsequentemente submetidos à análise de MS. Os resultados analíticos de MS (mostrados na Figura 2) mostraram claramente iões de LD e Arginina. LD: 197 com fragmentos 178,97, 151,96, 136,98 (Figuras 2a & 2b); Arginina: 175 com fragmentos 130, 116 (Figuras 2a & 2c)

Exemplo de referência 8 - preparação de soluções/formulações de carbidopa e carbidopa/entacapona para administração subcutânea e sua avaliação de segurança local em porcos

Soluções/formulações de carbidopa a 10% e carbidopa/entacapona a 4/6% foram preparadas conforme a seguir:

Carbidopa [Assia Ltd.] foi pesada em um recipiente

adequado e água foi, então, adicionada para obter 73% do peso em batelada projetado total. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. L-Arginina [Sigma] foi adicionada à mistura para obter uma razão molar de 1:1 com Carbidopa. A mistura foi aquecida para 65 ± 10 °C com agitação constante. Quando os sólidos foram dissolvidos completamente, N-metil 2-pirrolidona [Pharmasolve, ISP] foi adicionada para obter a concentração final de 10% (p/p). A solução de bissulfeto de sódio [Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 1% (v/p). A agitação foi continuada por 30 minutos adicionais a 65 ± 3 °C. Posteriormente, uma solução de PVP [Polivinilpirrolidona, Sigma] foi preparada e adicionada para obter uma concentração final de 1% (v/p). A agitação foi continuada por 30 minutos a 65 ± 3 °C. O aquecimento foi interrompido e a preparação foi deixada arrefecer naturalmente até a temperatura ambiente. A solução foi filtrada com a utilização de uma membrana de PVDF a 0,22 µm estéril. A solução filtrada foi congelada imediatamente em gelo seco e subsequentemente submetida à liofilização. Os cristais liofilizados foram reconstituídos com água duplamente destilada para obter soluções de carbidopa a 4 e 10%. Entacapona [extraída de Comtan®, Novartis] foi adicionada à solução de carbidopa a 4% para obter uma concentração final de 6% (p/v). Ambas as formulações (CD a 10% e CD/E a 4/6%) foram administradas continuamente sc a porcos por um período de 21 horas para avaliar as reações locais potenciais. Avaliações macroscópicas e microscópicas indicaram que administração subcutânea contínua de 21h dessas soluções/formulações de carbidopa era segura. (Tabela 2).

A Tabela 2 indica os resultados de uma avaliação histológica de biópsias dérmicas de suínos Landrace X Large White fêmeas após a administração subcutânea contínua de CD a 10% (carbidopa) ou CD/entacapona a 4/6% por um período de

EP2432454B1

21h, em uma taxa de 25 ou 82 $\mu\text{l/h}$.

Tabela 2

	Porco nº 1		Porco nº 2	
	L	R	L	R
	10% de CD		4/6% de CD/Ent	10% de CD
Taxa de infusão	Ativação de cápsula (h)			
25 µl/hr	21h	-	21h	
82 µl/hr	-	21h	-	21h
Parâmetro	Observação Histológica (Tempo pós remoção de emplastro)			
	0	10d	0	10d
Localização de Lesão	Hipoderme			
Distribuição	Perivascular			
Grau de Inflamação	0-1	Sem Lesões	Sem Lesões	Sem Lesões
Tipo de Célula Predominante	N			
Necrose				
Fibrose				
<p>Legenda: Localização: Epiderme, derme, hipoderme; Distribuição: Difusa, multifocal, perivascular; Grau de Pontuação de Inflamação: 0 a sem inflamação, 1 a muito branda, 2 a moderada, 3 a grave; Tipo de Célula Predominante: Linfócitos (L), macrófagos (M), neutrófilos (N); Necrose: Sim/Não; Fibrose: Sim/Não</p>				

Exemplo de referência 9 - o efeito de administração de carbidopa subcutânea contínua no perfil farmacocinético de levodopa e carbidopa em porcos

Nesse experimento, o propósito foi determinar o efeito de administração subcutânea contínua de carbidopa, com coadministração de L-dopa/carbidopa oral, sobre os farmacocinéticos de levodopa em porcos.

Administrou-se oralmente a porcos que pesam de 30 a 35 kg Stalevo[®] (Novartis, 100/25/200 mg, LD/CD/E), Dopicar[®] [Teva] + Lodosyn[®] (Merck & Co) (125/25 mg, LD/CD) ou Sinemet CR[®] (MSD, 100/25 mg, LD/CD) três ou duas vezes por dia (q8 ou 12h, respectivamente) com ou sem carbidopa (60 mg/porco/d) por um período total de 68h. Amostras sanguíneas foram colhidas em pontos temporais predeterminados e níveis plasmáticos de L-dopa e carbidopa foram analisados por LC-MS.

Os resultados mostraram que a coadministração de carbidopa subcutânea contínua com qualquer preparação de LD oral aumenta de modo significativo (mais de x 2) a meia vida ($t_{1/2}$) e AUC de levodopa. Em contrapartida, a dose oral de carbidopa aumentada ou frequência não aprimora consideravelmente o perfil de PK da levodopa, conforme mostrado na Tabela 3. Além disso, níveis constantes de estado contínuo de CD foram mantidos em 164 ± 34 ng/mL durante as 68 horas de administração SC contínua de carbidopa (60 mg/porco/dia). Isso foi em oposição ao padrão flutuante e níveis basais muito baixos de CD obtidos após a administração de tratamento padrão (Figuras 3A-3C). Nenhum sinal de toxicidade sistêmica ou local relacionada ao tratamento foi observado por todo o período de estudo de 68h.

Os parâmetros farmacocinéticos de levodopa determinaram no plasma de suínos Landrace X Large white fêmeas (30 a 35kg) após a administração oral de (A) Stalevo (100/25/200 mg, LD/CD/E), (B) Dopicar+Lodosyn (125/25 mg

LD/CD), (C) Sinemet CR (100/25 mg, LD/CD) q8 e 12h (q8h= a cada 8 horas), com ou sem administração subcutânea (SC) contínua de solução de carbidopa a 3% (CD), com resultados retratados na Tabela 3:

Tabela 3a.

Tratamento Oral	Stalevo (100/25/200 mg)					
Tratamento SC	Parâmetros de PK					
	C _{máx}	T _{máx}	T _{1/2}	AUC ₀₋₈	AUC _{0-∞}	
Sem CD SC (n=8)	2392 ± 1363,9	2,3 ± 0,89	1,4 ± 0,30	8109 ± 4145,2	8309 ± 4265,2	
Com CD SC (n=12)	2355 ± 1157,1	2,1 ± 1,00	2,9 ± 0,41	17527 ± 8470,8	19330 ± 8284,8	
Significância * (p)	NS	NS	2E-08	0,005	0,001	

Tabela 3b.

Tratamento Oral	LD/CD (125/25 mg)					
Tratamento SC	Parâmetros de PK					
	C _{máx}	T _{máx}	T _{1/2}	AUC ₀₋₈	AUC _{0-∞}	
Sem CD SC (n=7)	2472 ± 735,6	0,9 ± 0,53	1,1 ± 0,22	7200 ± 3093,2	7302 ± 3071,3	
Com CD SC (n=14)	4050 ± 1369,5	0,8 ± 0,43	2,5 ± 0,43	17922 ± 4375,7	19230 ± 4625,5	
Significância * (p)	0,005	NS	1E-07	7,4E-06	3,3E-06	

Tabela 3c.

Tratamento Oral	Sinemet CR (100/25 mg)					
Tratamento SC	Parâmetros de PK					
	C _{máx}	T _{máx}	T _{1/2}	AUC ₀₋₈	AUC _{0-∞}	
Sem CD SC (n=8)	1691 ± 556,2	0,9 ± 0,52	1,2 ± 0,19	4792 ± 1190,8	4929 ± 1196,6	
Com CD SC (n=15)	2830 ± 929,2	1,2 ± 0,92	2,6 ± 0,46	12688 ± 3516,3	13505 ± 3344,4	

Significância * (p)	0,002	NS	3,2E-08	2,3E-06	3,6E-07
* Com a utilização de um Teste-t de Equivalência de distribuição personalizado					

Exemplo de referência 10 - o efeito da administração subcutânea contínua de carbidopa sobre a distribuição cerebral de levodopa e dopamina em murganhos

Nesse experimento, o propósito foi determinar o efeito da administração subcutânea contínua de carbidopa (15 mg/kg/d) sobre os níveis de levodopa e dopamina no cérebro após a administração oral de levodopa/carbidopa (32/8 mg/kg de TID) em murganhos.

Implantou-se aos murganhos subcutaneamente bombas de Alzet que contêm Solução Salina (Controlo Negativo), Veículo ou solução de Carbidopa. Um dia após a implantação LD/CD foi administrada oralmente q8h. O nível de levodopa e dopamina no cérebro foi determinado após a 4a dose oral de LD/CD. Os resultados mostraram níveis de dopamina sete horas pós administração de LD oral foram significativamente maiores nos cérebros de murganhos administrados SC continuamente com carbidopa (Figura 4A), de modo concomitante com níveis superiores de LD plasmático (Figura 4B).

Exemplo de referência 11 - efeito de dose de administração de carbidopa subcutânea contínua sobre toxicidade local e perfil farmacocinético de levodopa e carbidopa em porcos

Nesse experimento, o propósito foi determinar o efeito de dose de carbidopa administrado de modo contínuo subcutaneamente a porcos sobre tolerância local e os farmacocinéticos de L-dopa.

Os porcos que pesam de 30 a 35 kg foram administrados oralmente com Sinemet® (Merck & Co., 100/25 mg, LD/CD), três vezes por dia (q8h), ou Dopicar® (Teva) + Lodosyn® (Merck & Co., (125/25 mg de LD/CD), duas vezes por dia (q12h), com veículo subcutâneo contínuo, 2% ou 4% carbidopa

(0, 40 ou 80 mg/porco/d, respetivamente) por um período total de 24h. Amostras sanguíneas foram colhidas em pontos temporais predeterminados e níveis plasmáticos de L-dopa e carbidopa foram analisados por LC-MS. As biópsias dérmicas foram colhidas dos sítios de infusão imediatamente, 1 e 2 semanas pós-administração e tolerância local foi avaliada por análise histológica de lâminas manchadas com H&E. Nenhuma anormalidade relacionada ao tratamento histológico foi observada nos sítios de infusão.

Nenhum efeito de dose significativo sobre os níveis plasmáticos de L-dopa foi observado quando soluções de carbidopa a 2 ou 4% foram coadministradas com Sinemet® (Figuras 5A-5B) ou Dopicar® + Lodosyn® (Figuras 6A-6B). Portanto, sob as condições experimentais empregues, sugeriu-se que a administração subcutânea contínua de carbidopa a 2%, ou menos, possa ser suficiente para manter a inibição ideal de DDC (dopa decarboxilase) em porcos.

Exemplo de referência 12 - efeito de administração subcutânea contínua de carbidopa, com e sem administração subcutânea contínua de entacapona, sobre farmacocinéticos de levodopa em porcos

Nesse experimento, o propósito foi determinar os níveis plasmáticos de L-dopa, após a administração subcutânea contínua de carbidopa, com ou sem entacapona, de modo concomitante com a administração oral de L-dopa/carbidopa em porcos. Os níveis plasmáticos de L-dopa foram medidos por HPLC-ECD. Os resultados na Figura 8 mostraram que entacapona reduziu de modo eficaz os níveis de 3-OMD (3-orto-metildopa) (8B), mas não estendeu adicionalmente os farmacocinéticos de levodopa (8A), a sugerir que a inibição de entacapona e/ou inibição de COMT interfere com trajetórias metabólicas dependente de LD carbidopa/DDC, ou outras trajetórias metabólicas de LD.

Exemplo de referência 13 - o efeito de administração subcutânea contínua de benserazida sobre os

farmacocinéticos de levodopa em porcos

Nesse experimento, o propósito foi determinar os níveis plasmáticos de L-dopa, após a coadministração de L-dopa/Carbidopa oral com administração subcutânea contínua de outro inibidor de DDC, benserazida. Os níveis plasmáticos de L-dopa foram medidos por HPLC-ECD.

Os resultados mostraram que benserazida estenderam o perfil farmacocinético de LD, sugerindo que a inibição de dopa-decarboxilase (DDC) contínua, por qualquer inibidor de DDC, aumenta a meia vida de eliminação de LD, conforme mostrado in Figura 7.

Exemplo de referência 14 - a entrega transdérmica de carbidopa propil éster (CDPE) através da pele de porco de espessura completa ex-vivo com a utilização do sistema de entrega de célula de franz.

Nesse experimento, o propósito foi determinar a entrega transdérmica de carbidopa propil éster através de uma pele de porcino de espessura completa, ex vivo com a utilização do sistema de entrega de célula de Franz. As formulações de gel que contêm CDPE foram preparadas. Amostras foram coletadas a partir da célula recetora no tempo 0, 16, 19 e 22 horas após a aplicação de formulação sobre a pele. A quantidade de compostos de CD no fluido de célula recetora foi determinada por um espectrofotômetro em 280 nm. Os resultados mostrados na Figura 9 demonstram que CDPE penetra a pele de modo dependente de dose acentuada.

Exemplo de referência 15 - o efeito de administração oral de sais de levodopa arginina e carbidopa arginina no perfil farmacocinético de levodopa e carbidopa

Nesse experimento, o propósito foi determinar os farmacocinéticos de LD e CD administrados oralmente como sais de arginina, revestidos entericamente ou não. Administrou-se oralmente aos porcos 255/45 mg de sal de LD-arginina (LDs)/sal de CD-arginina (CDs) a porcos de 30 a 35kg em cápsulas revestidas com gelatina ou não revestidas

(correspondentes a 100/25 de LD/CD). Os níveis plasmáticos de LD e CD foram medidos por HPLC-ECD.

Os resultados nas Figuras 10A-10B mostraram que LDs e CDs foram absorvidos com mais rapidez e eficácia em comparação ao LD/CD (Sinemet®), e que a administração oral de LDs/CDs revestidos entericamente estenderam o PK de LD (10A) e CD (10B) plasmáticos.

Exemplo de referência 16 - o efeito inibidor de ésteres de carbidopa sobre a atividade de dopa-decarboxilases (DDC) in vitro

Nesse experimento, o propósito foi determinar o efeito inibidor de ésteres de carbidopa (CDEs) sobre a atividade de dopa-decarboxilases. As enzimas de DDC foram obtidas a partir de homogenato de fígado de porcino e sua atividade foi medida comparando-se concentrações de LD com e sem carbidopa propil éster (CDPE). A preparação de homogenato de fígado teve por base o método descrito por Umezawa et al; (J. Antib. 1975, 28(12):947 a 952).

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

Os resultados mostrados nas Figuras 11 e 12A-12B demonstram que CDPE inibe a descarboxilação de L-dopa a dopamina, de modo semelhante a carbidopa e benserazida.

Salvo indicado de outro modo, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, e assim por diante usados no relatório descritivo devem ser compreendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Consequentemente, salvo indicado em contrário, os parâmetros numéricos apresentados neste relatório descritivo são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se procura obter pela presente invenção.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de não patente citados na descrição

- OLANOW CW. *Mov. Dis.*, 2008, vol. 23 (3), S613-S622 [0003]
- NUTT JG. *Mov. Dis.*, 2008, vol. 23 (3), S580-4 [0003]
- UMEZAWA et al. *J. Antib.*, 1975, vol. 28 (12), 947-52 [0084]

REIVINDICAÇÕES

1. Composição líquida farmacêuticamente aceitável que compreende arginina, levodopa e carbidopa, em que a dita composição compreende pelo menos 4% em peso de levodopa, tem razão molar de levodopa:arginina selecionada a partir de 1:1,5 a 1:2,5, tem um pH de 8,5 a 10, e é estável a 25 °C por 48 horas ou mais.
2. Composição líquida farmacêuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, em que compreende adicionalmente um excipiente farmacêuticamente aceitável selecionado, de preferência, a partir de N-metilpirrolidona, polivinilpirrolidona, propileno glicol, antioxidantes ou combinações dos mesmos.
3. Composição líquida farmacêuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que compreende adicionalmente água.
4. Composição líquida farmacêuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que compreende adicionalmente entacapona ou tolcapona.
5. Composição líquida farmacêuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a composição líquida tem um pH de cerca de 8,5 a cerca de 9,5 a 25 °C.
6. Kit que compreende: a) uma primeira composição adequada para administração contínua que compreende a composição líquida, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5; e b) uma segunda composição adequada para administração oral que compreende levodopa ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster do mesmo.

7. Kit, de acordo com a reivindicação 6, em que a dita primeira composição para administração contínua é para administração transdérmica, intradérmica, subcutânea, intravenosa ou intraduodenal.

8. Kit, de acordo com a reivindicação 7, em que a dita administração contínua compreende a utilização de uma bomba de infusão.

9. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, em que a segunda composição compreende adicionalmente carbidopa, benserazida, entacapona, tolcapona, ou uma combinação das mesmas.

10. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, em que a segunda composição compreende um sal farmaceuticamente aceitável de levodopa, de preferência, o sal de arginina de levodopa.

11. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, em que é para utilização no tratamento de um distúrbio neurológico selecionado a partir de: síndrome das pernas inquietas, doença de Parkinson, parkinsonismo secundário, doença de Huntington, ou síndrome similar a Parkinson, ao administrar continuamente a primeira composição em combinação com a segunda composição.

12. Kit, de acordo com a reivindicação 11, em que é para utilização no tratamento ou atenuação de doença de Parkinson.

Fig. 1A

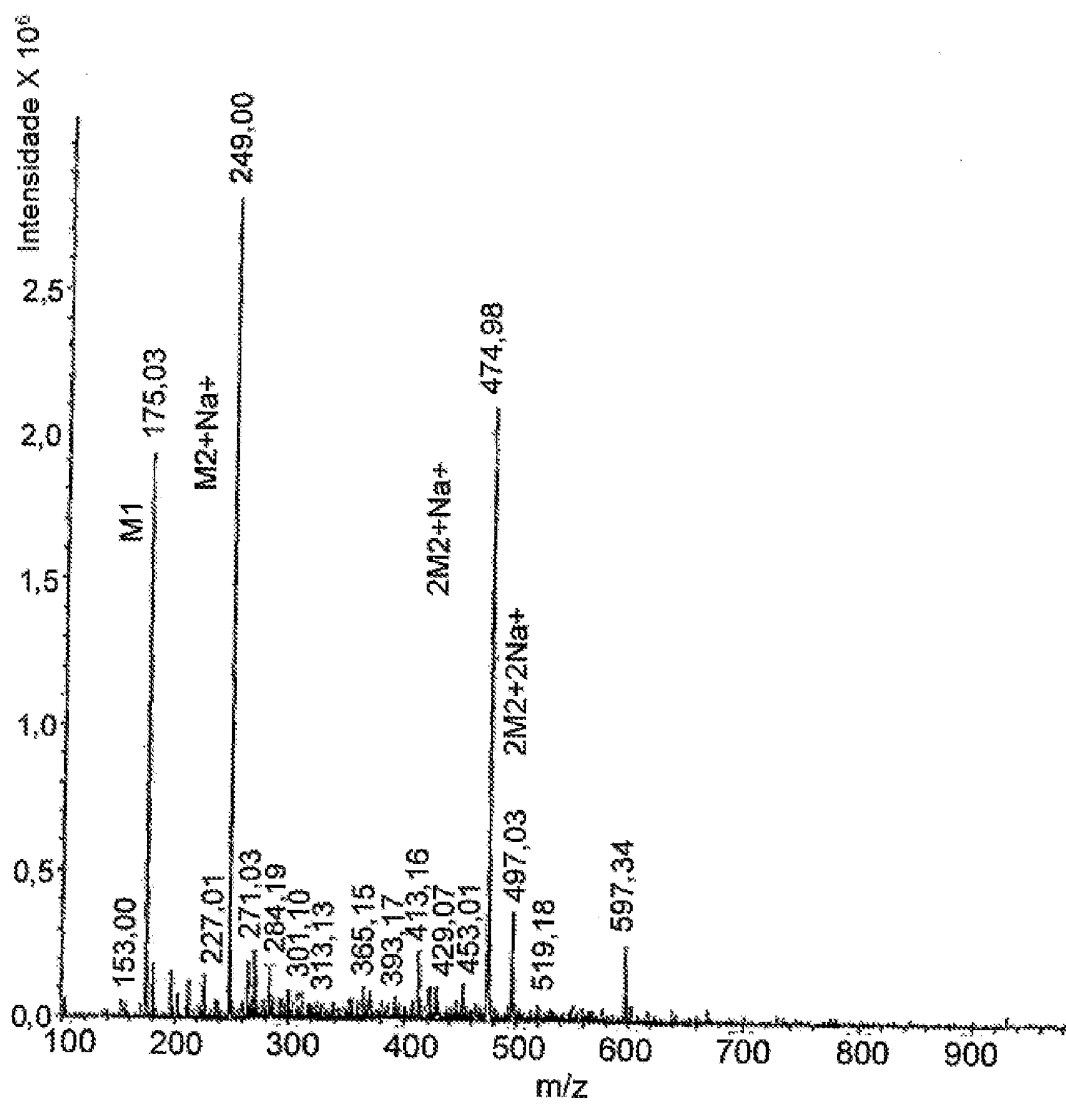


Fig. 1B

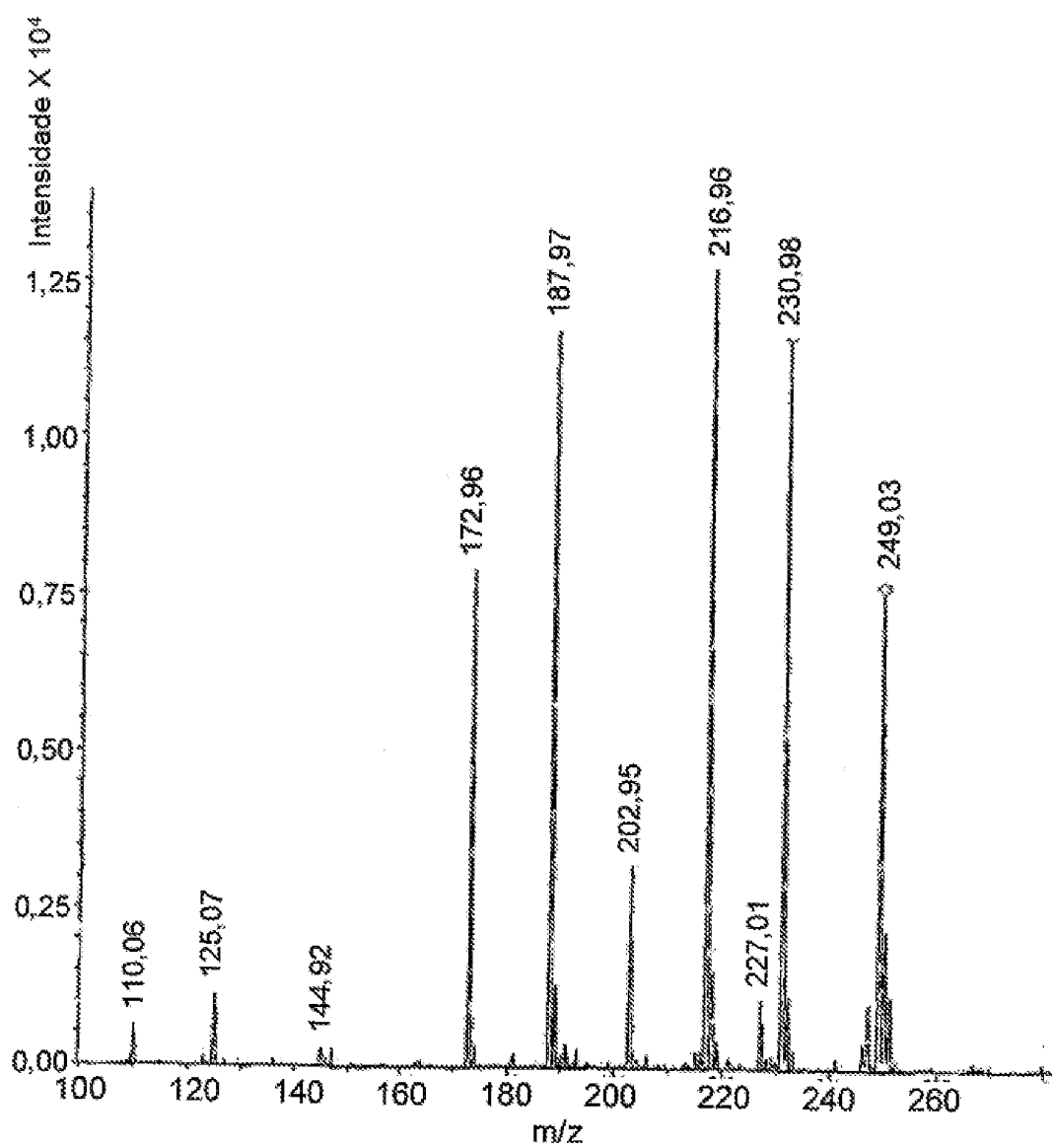


Fig. 1C

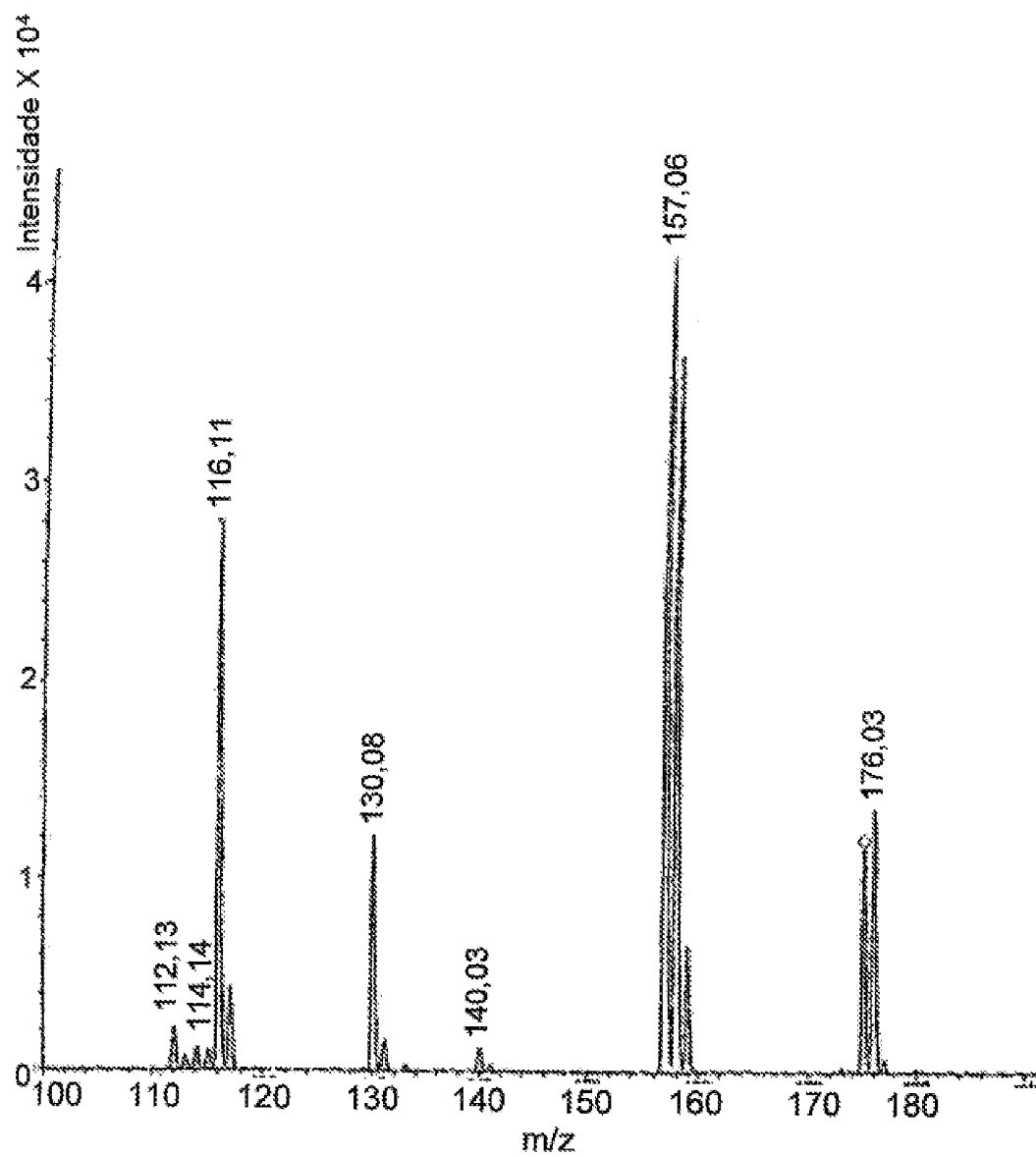


Fig. 2A

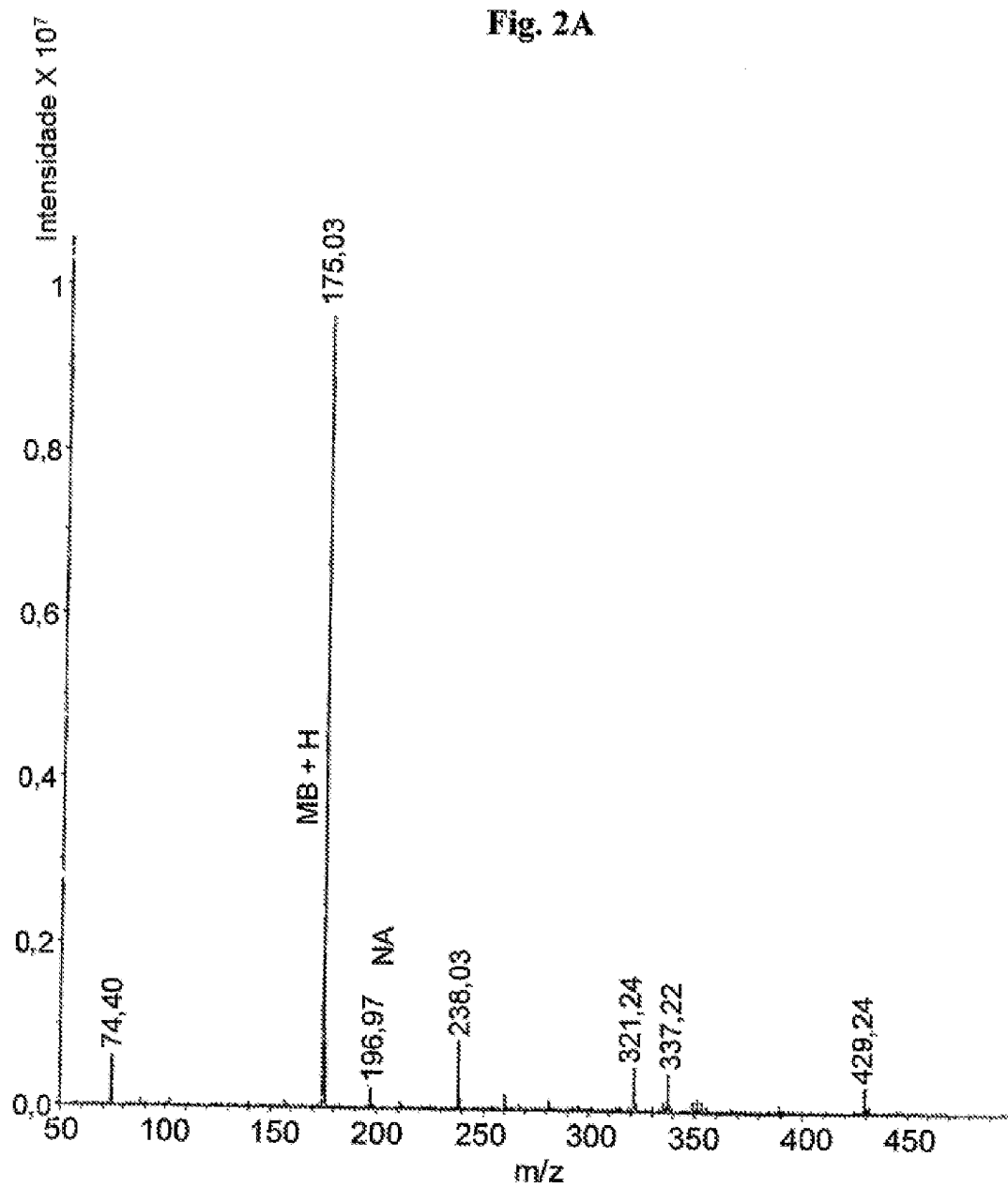


Fig. 2B

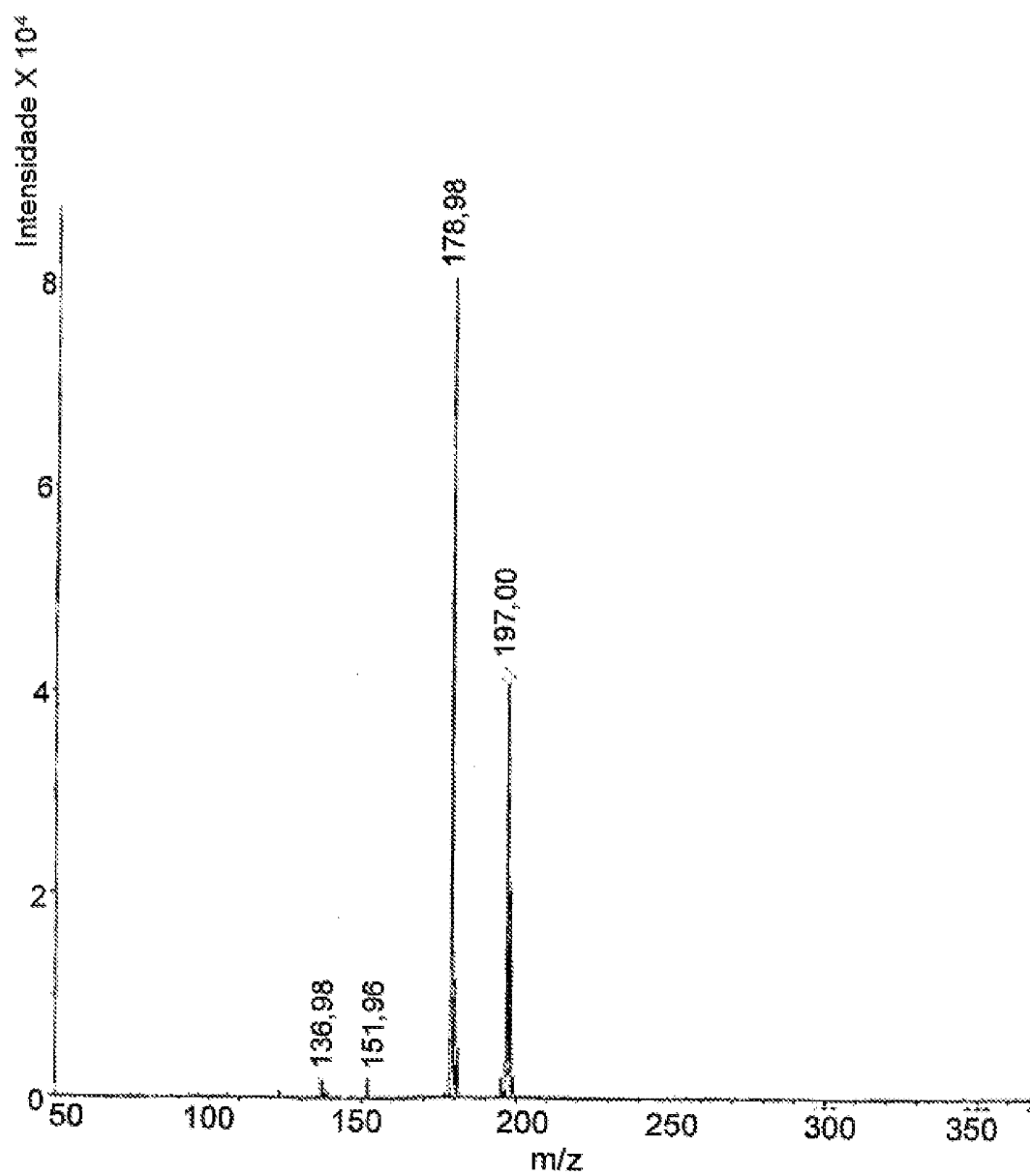


Fig. 2C

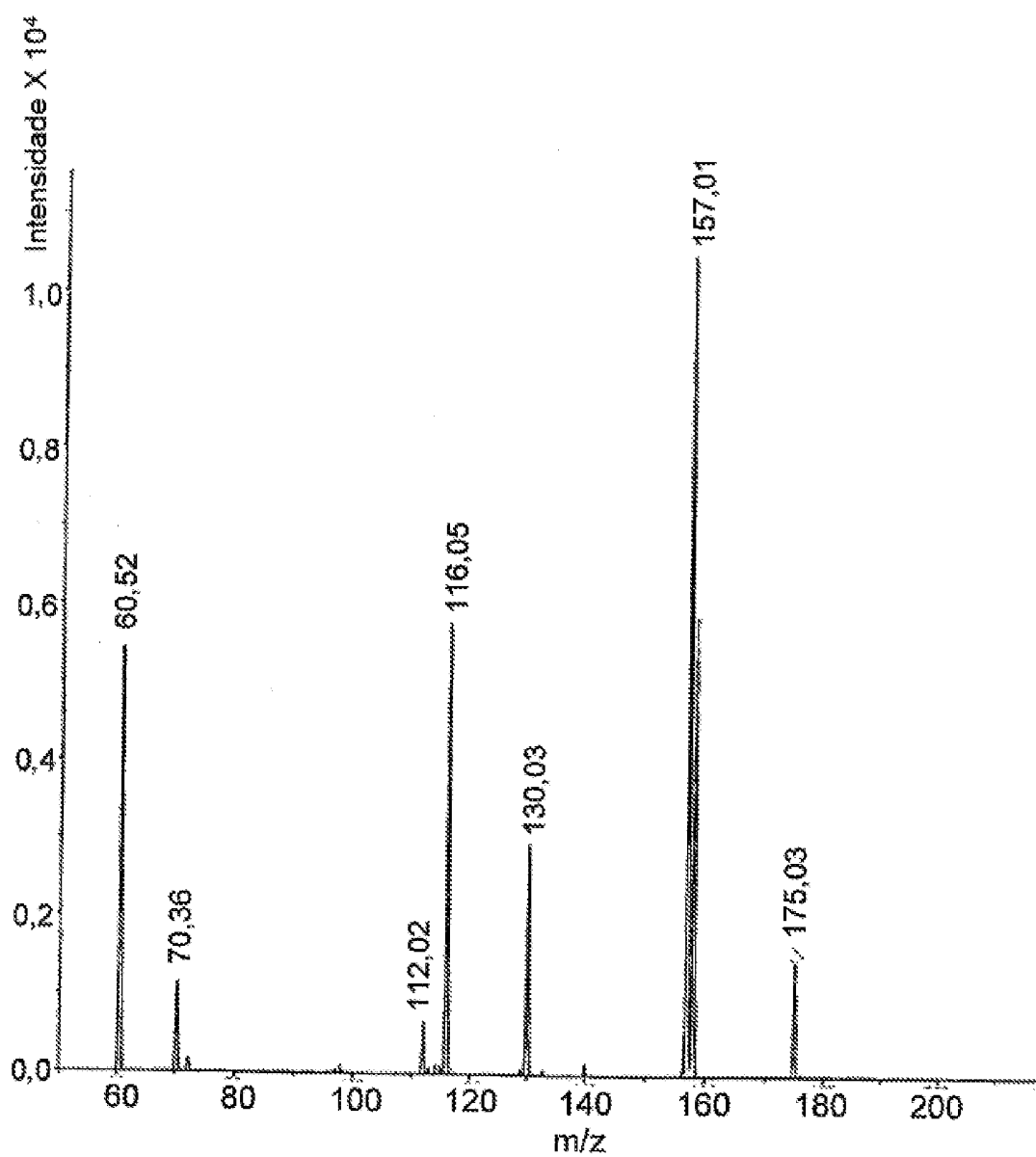


Fig. 3A

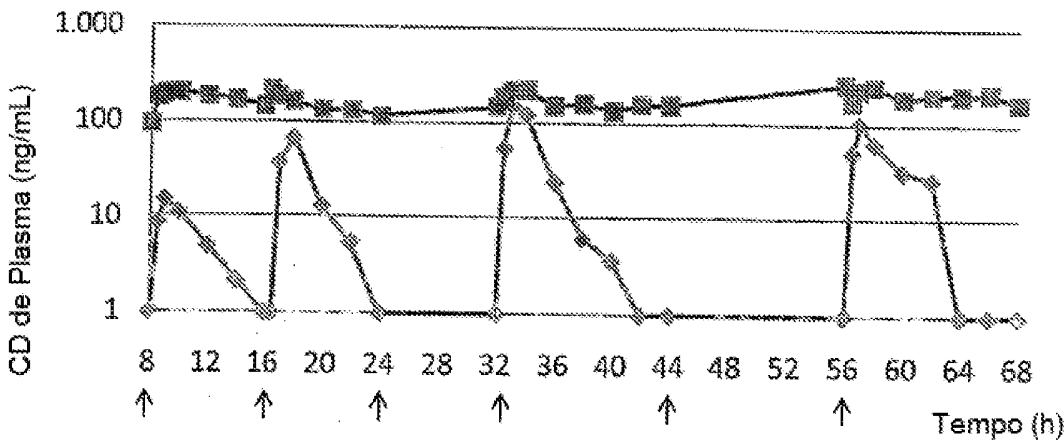


Fig. 3B

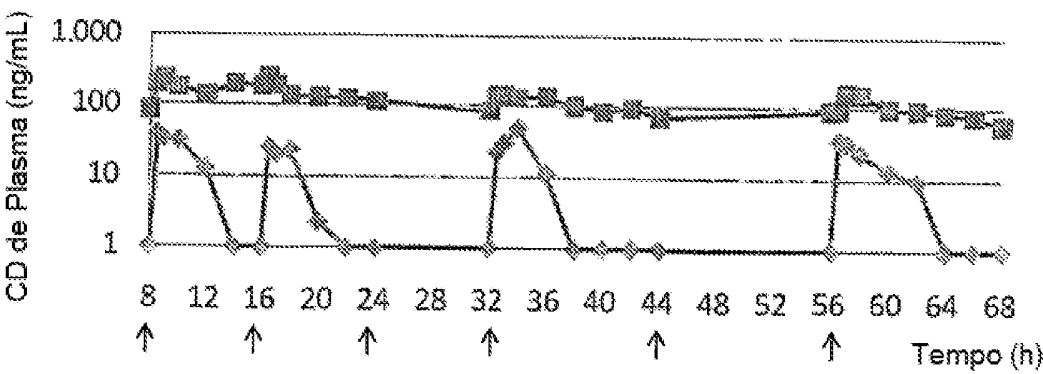


Fig. 3C

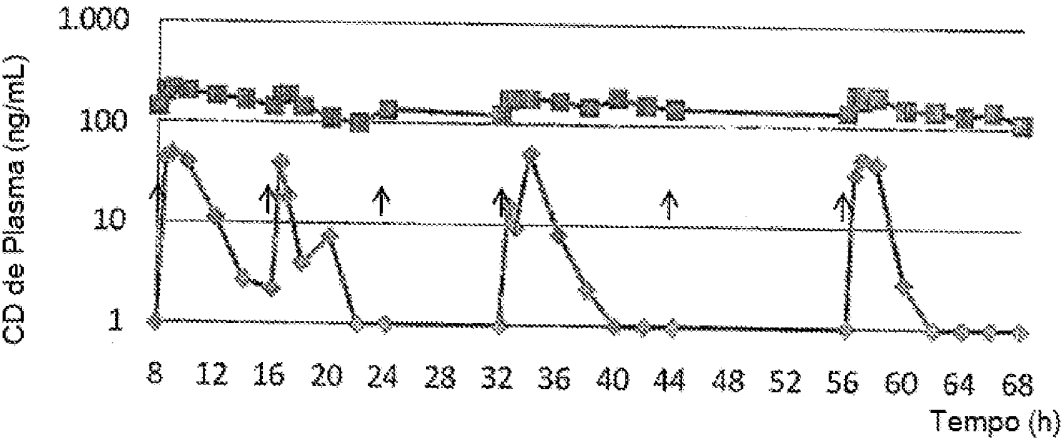


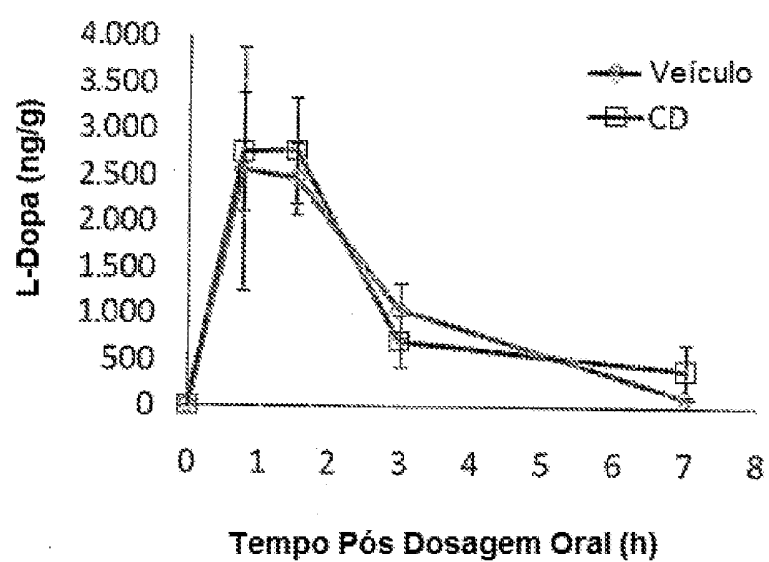
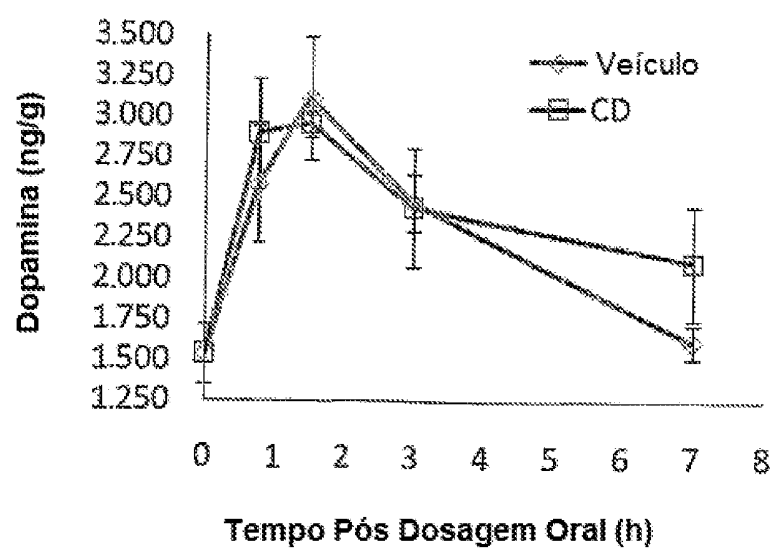
Fig. 4A1**Fig. 4A2**

Fig. 4B1

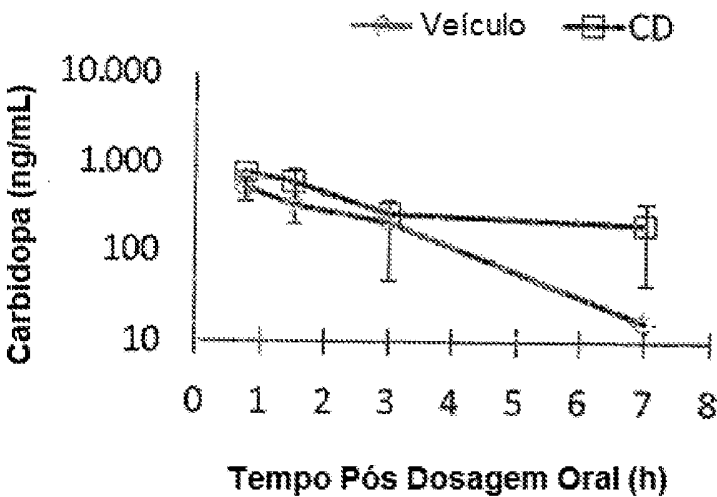


Fig. 4B2

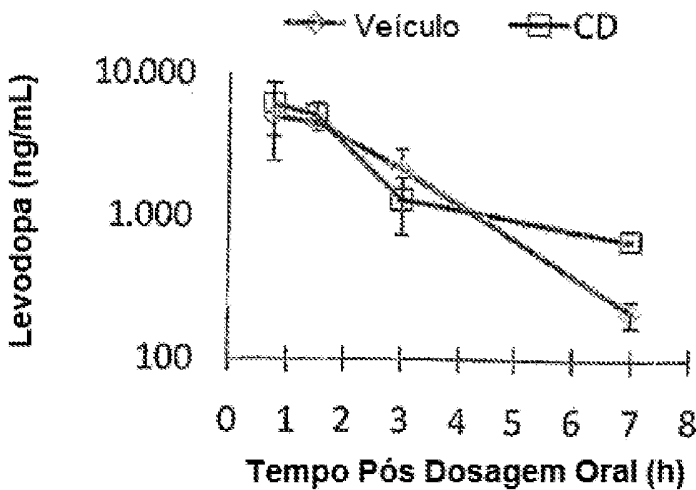


Fig. 5A

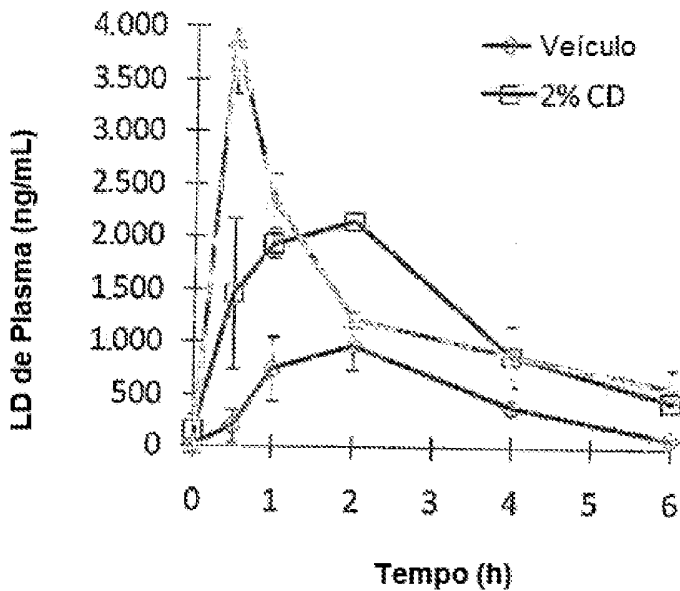


Fig. 5B

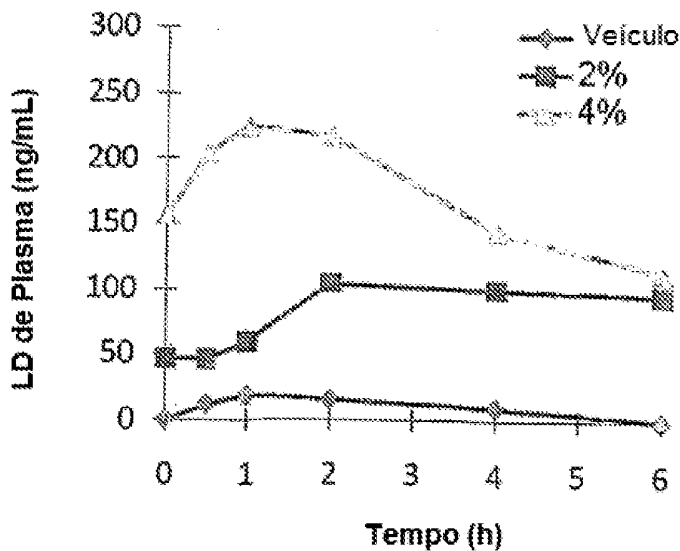


Fig. 6A

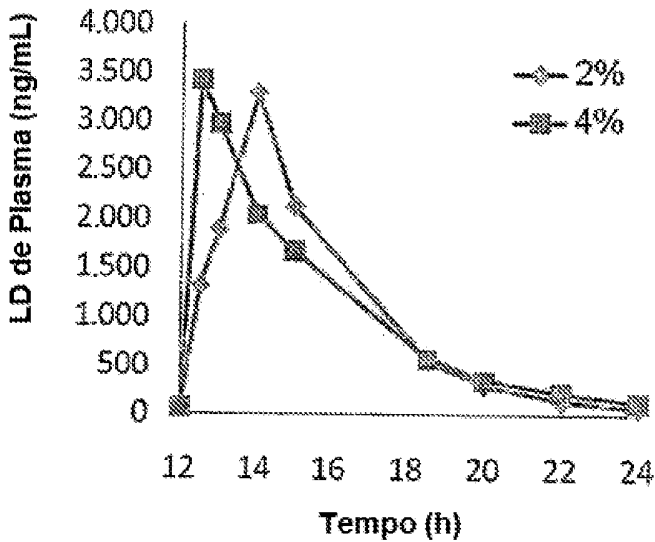


Fig. 6B

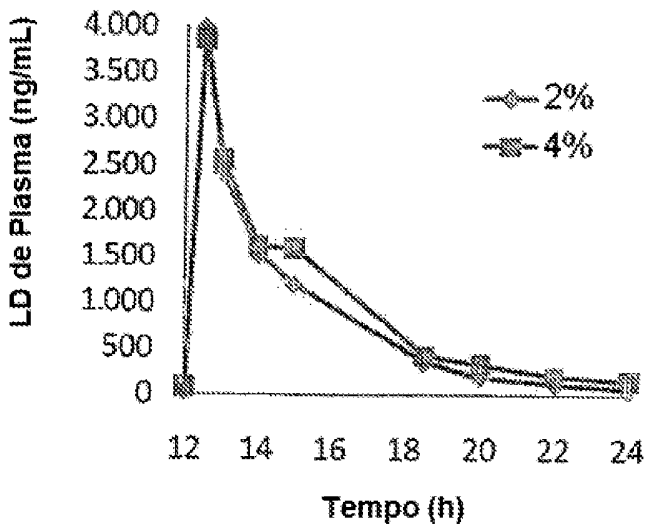


Fig. 7

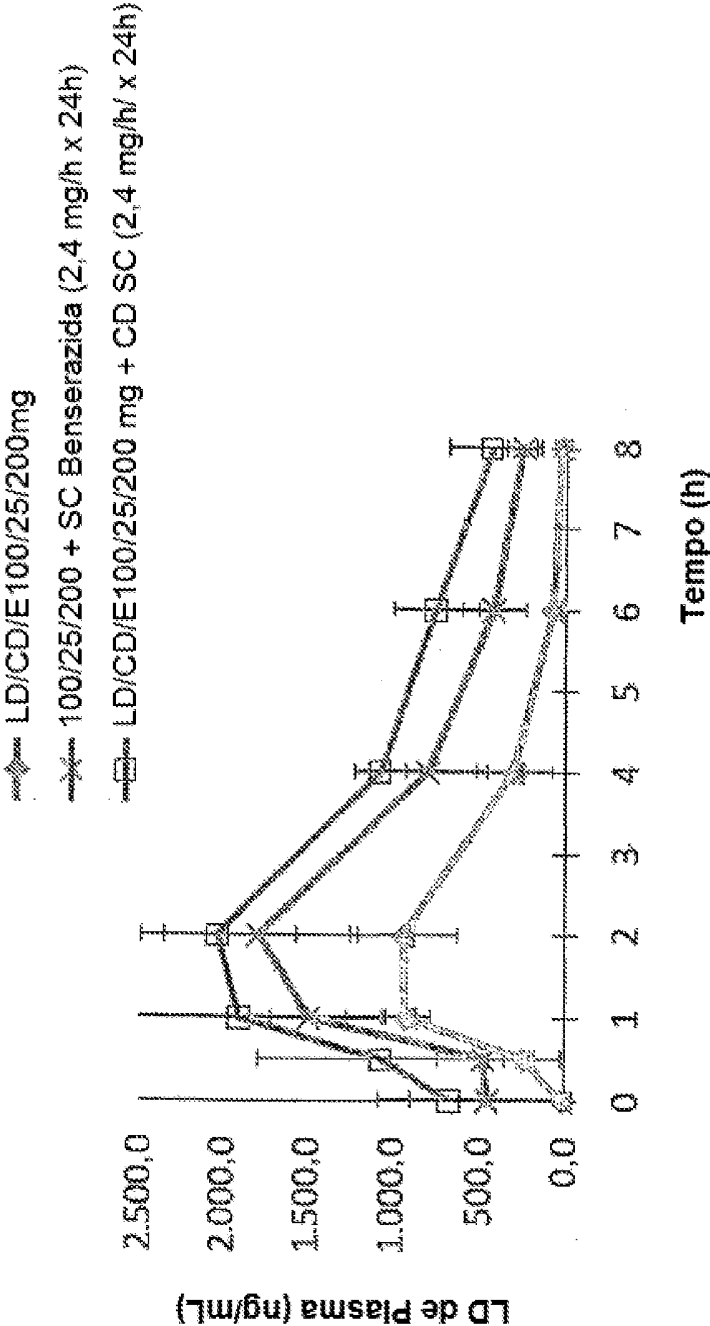


Fig. 8A

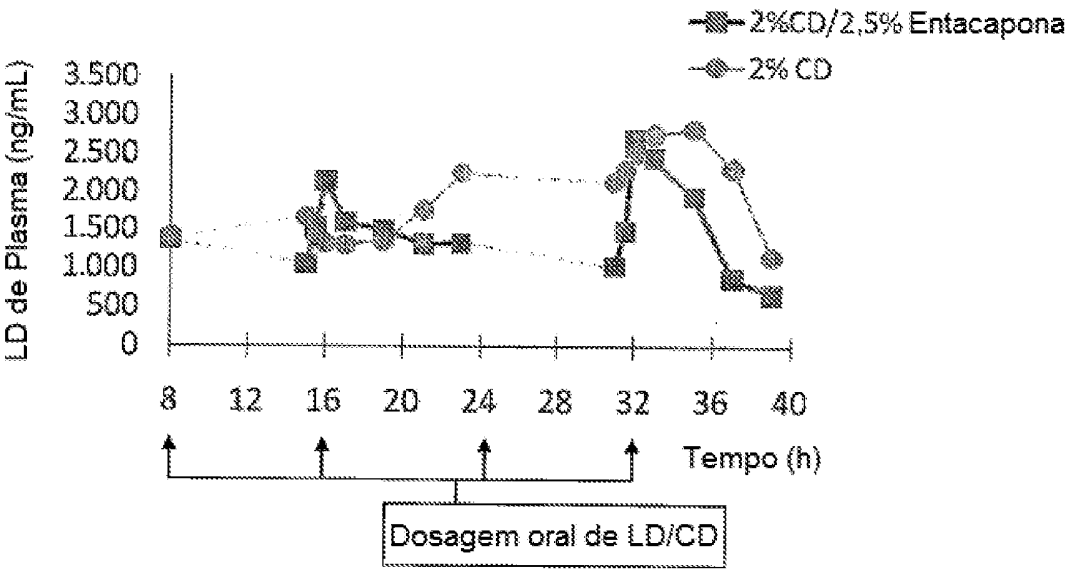


Fig. 8B

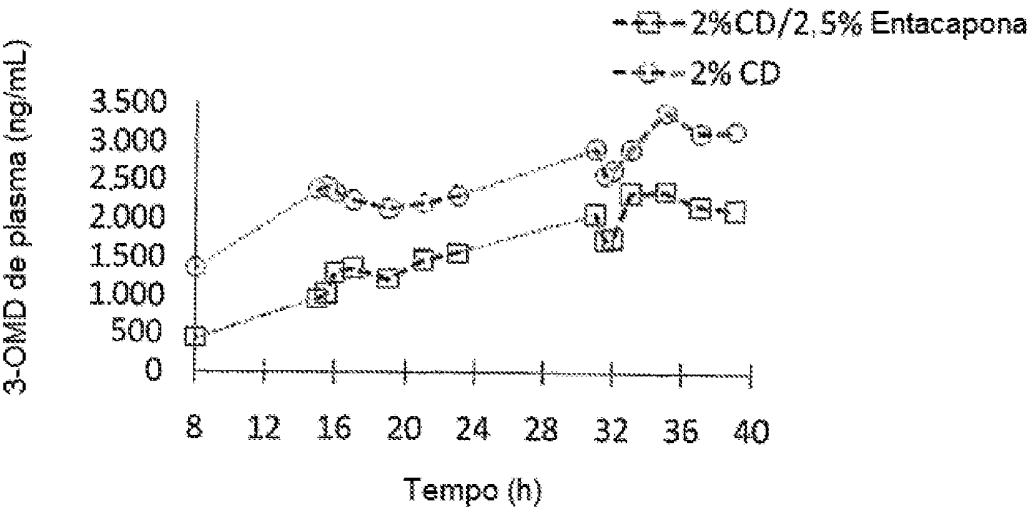


Fig. 9

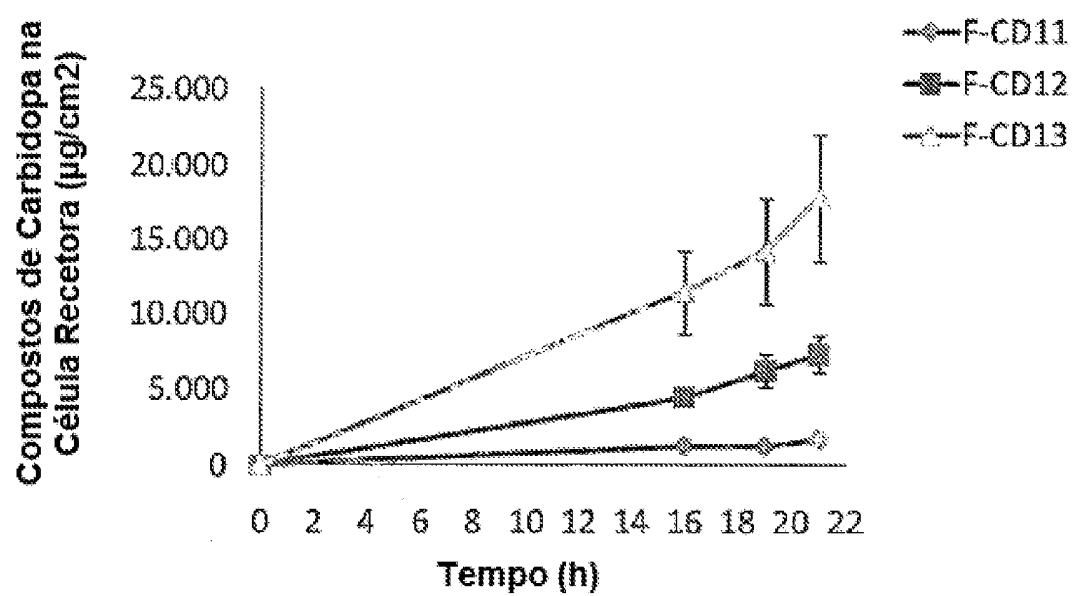


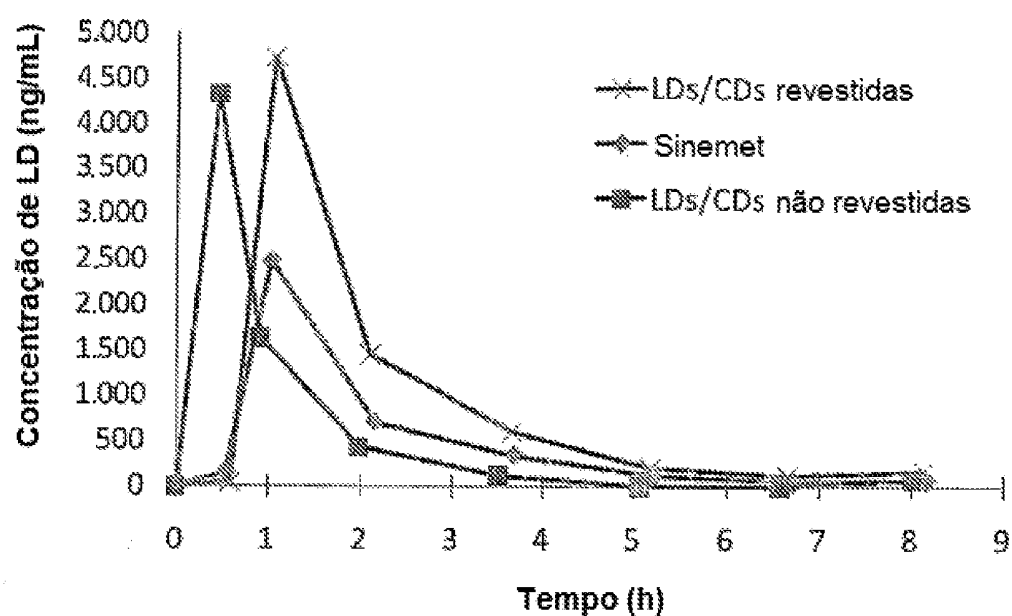
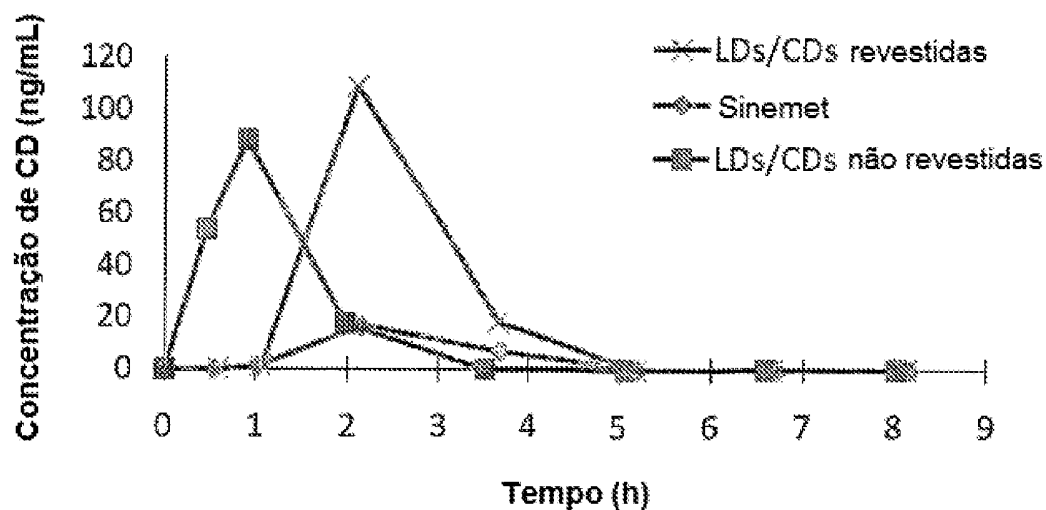
Fig. 10A**Fig. 10B**

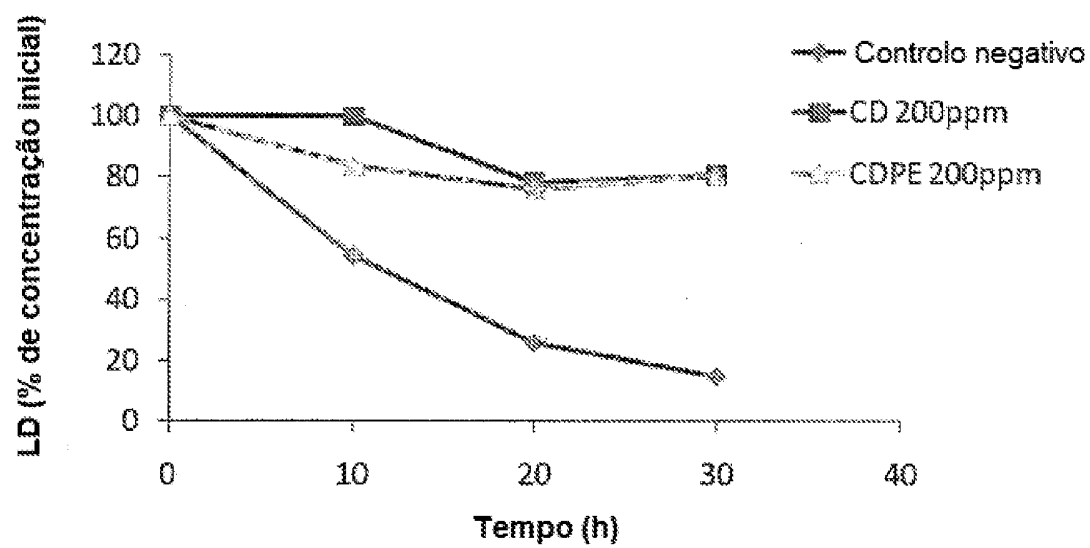
Fig. 11

Fig. 12A

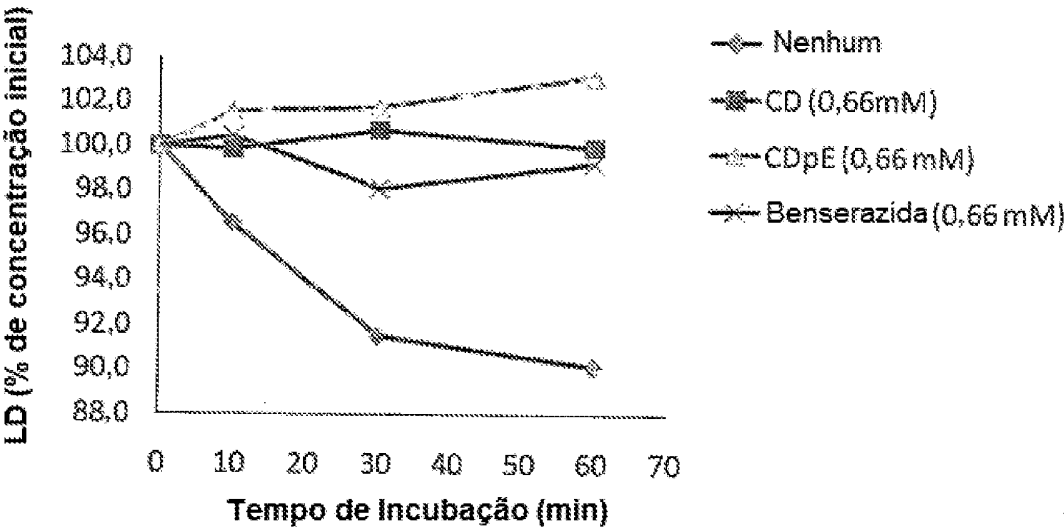


Fig. 12B

