

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 836 325**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2015 PCT/IL2015/050258**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15136538**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2015 E 15731727 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 3116475**

(54) Título: **Composiciones del inhibidor de la dopa descarboxilasa**

(30) Prioridad:

**13.03.2014 US 201461952477 P
09.05.2014 US 201461990967 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2021

(73) Titular/es:

**NEURODERM LTD (100.0%)
Weizmann Science Park, 3 Golda Meir Street
7403648 Ness Ziona, IL**

(72) Inventor/es:

YACOBY-ZEEVI, ORON

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 836 325 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 del inhibidor de la dopa descarboxilasa

5 Campo técnico

La presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas de la carbidopa y levodopa, que contienen una concentración segura y tolerable de hidracina.

10 Antecedentes

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

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

30 La transformación metabólica de la levodopa en dopamina se cataliza por la enzima descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, una enzima ubicua con concentraciones particularmente altas en la mucosa intestinal, hígado, cerebro y capilares cerebrales. Debido a la posibilidad del metabolismo extracerebral de la levodopa, es necesario administrar grandes dosis de la levodopa que conducen a concentraciones extracerebrales elevadas de la dopamina que provocan náuseas en algunos pacientes. Por lo tanto, la levodopa se suele administrar de forma 35 concomitante con la administración oral de un inhibidor de la dopa descarboxilasa, tales como la carbidopa o la benseracida, que reduce en un 60-80 % la dosis de la levodopa necesaria para una respuesta clínica y, por lo tanto, previene algunos de sus efectos secundarios al inhibir la conversión de la levodopa a dopamina fuera del cerebro.

40 Se conocen bien diversas formulaciones orales junto con los inhibidores de las enzimas asociadas con la degradación metabólica de la levodopa, por ejemplo, los inhibidores de la descarboxilasa, tales como la carbidopa y la benseracida, los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO)-A o MAO-B, tales como la moclobemida, rasagilina, selegilina y safinamida y los inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT), tales como la tolcapona y entacapona. Los fármacos orales actualmente disponibles incluyen las tabletas de liberación sostenida SINEMET® y 45 SINEMET®CR que incluyen la carbidopa o levodopa; las tabletas de MADOPAR® que contienen la levodopa y benseracida y las tabletas STALEVO® que contienen la carbidopa, entacapona y levodopa.

El documento US 2005/070608 A1 divulga las composiciones líquidas de la levodopa y carbidopa con bajos niveles del degradante, tal como la hidracina.

50 La carbidopa es un inhibidor no competitivo de la DOPA descarboxilasa. Cuando se mezcla con la levodopa, la carbidopa inhibe la conversión periférica de la levodopa en dopamina. Esto da como resultado un aumento de la levodopa disponible para su transporte al SNC. La carbidopa también inhibe el metabolismo de la levodopa en el tracto GI, que aumenta, por lo tanto, la biodisponibilidad de la levodopa. Se utiliza en la enfermedad de Parkinson para reducir el efecto periférico de la dopamina. La pérdida del grupo funcional hidracina representa la principal vía 55 metabólica de la carbidopa.

60 La hidracina (N_2H_4) y sus sales se utilizan en la industria farmacéutica como un intermediario para producir los fármacos con diferentes efectos terapéuticos, incluidos los inhibidores de la descarboxilasa, antihipertensivos y antibacterianos. Ha sido la causa de los efectos adversos graves en el sistema nervioso central, el hígado y los riñones. Además de estos efectos, los animales de experimentación también han mostrado los siguientes síntomas: pérdida de peso corporal, anemia, hipoglucemias, degeneración de la grasa del hígado y convulsiones. También se ha demostrado que la hidracina causa daño en el ADN, mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas (criterio de salud ambiental No. 68 hidracina (1987)) y ha inducido el crecimiento tumoral en los ratones, hamsters y ratas después de la administración oral, intraperitoneal y por inhalación (MacEwan, J.D., Vernot, E.H., Haun C.C., y otros, Chronic inhalation toxicity of hydrazine: oncogenic effects (1981). Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, NTIS Springfield VA). Dado que la hidracina es tóxica y se cree que es un

possible carcinógeno humano, su presencia está limitada en algunas de estas sustancias farmacéuticas en las monografías de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.).

Por consiguiente, existe una necesidad actual y urgente de las formulaciones y composiciones líquidas que puedan lograr una estimulación dopaminérgica continua para tratar los trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson que contengan de manera más eficaz una cantidad segura y tolerable de hidracina.

Resumen de la invención

10 Se ha descubierto ahora que las formulaciones de la carbidopa que contienen combinaciones particulares de dos antioxidantes o eliminadores de o-quinona, en las que uno de esos antioxidantes es el ácido ascórbico o una sal del mismo, son significativamente más estables que las formulaciones que contienen un solo antioxidante. Como se encuentra particularmente, las combinaciones de los antioxidantes particulares que consisten en ácido ascórbico o una sal del mismo y uno o más antioxidantes adicionales, inhiben fuertemente la degradación de la carbidopa, que reduce significativamente, por lo tanto, es decir, que limita, la formación de los productos de degradación no deseados, en particular del ácido 3,4-dihidroxifenil-2-metilpropioníco (identificado en el presente documento como "degradante") e hidracina y que estabiliza sustancialmente las formulaciones. Sorprendentemente, se ha descubierto además que tales formulaciones de la carbidopa pueden almacenarse a diversas temperaturas y condiciones durante largos períodos de tiempo, más particularmente hasta varios años, en donde se mantiene una concentración segura y tolerable de hidracina.

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

25 La presente invención proporciona una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 0,75 % en peso de carbidopa; aproximadamente 6 % en peso de levodopa; aproximadamente 12 % a aproximadamente 36 % en peso de arginina; aproximadamente 0,5 % en peso de ácido ascórbico o una sal del mismo; aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,6 % en peso de L-cisteína o una sal de la misma o aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso de N-acetilcisteína (NAC) y opcionalmente, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 % en peso, de polisorbato 80, en donde dicha composición, después de 1-24 horas a 25 °C, comprende menos de 0,1 µg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS.

30 La presente invención también proporciona una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 0,6 % al 1,4 % en peso de carbidopa; aproximadamente 6 % en peso de levodopa; aproximadamente 15 % a aproximadamente 16 % en peso de arginina; aproximadamente 0,5 % en peso de ácido ascórbico o una sal del mismo; aproximadamente 0,4 % en peso de L-cisteína o aproximadamente 0,5 % en peso de N-acetilcisteína (NAC) y aproximadamente 0,3 % en peso de polisorbato 80, en donde dicha composición, después de 1 a 24 horas a 25 °C, comprende menos de 0,1 µg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS.

35 45 Además, la presente invención también proporciona una composición líquida farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas.

50 55 En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la carbidopa, al menos dos antioxidantes y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde uno de dichos antioxidantes es el ácido ascórbico o una sal del mismo y dicha composición comprende menos de 1 µg/ml de hidracina, según se determina por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o menos del 5 % en peso del ácido 3,4-dihidroxifenil-2-metilpropioníco con respecto a la cantidad inicial de carbidopa, según se determina por la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Tales composiciones farmacéuticas particulares comprenden del 0,1 % al 10 %, preferentemente del 0,5 % al 6 % en peso de carbidopa y/o del 0,1 % al 10 %, preferentemente del 0,2 % al 2 % en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo.

60 65 En un aspecto particular de este tipo, la composición farmacéutica comprende además (i) la levodopa; (ii) la arginina, meglumina o una combinación de las mismas o (iii) tanto (i) como (ii) y opcionalmente puede comprender además un tensioactivo. Tales composiciones farmacéuticas particulares comprenden menos del 1 % o del 1 % al 20 %, preferentemente del 2 % al 16 %, en peso, de levodopa y/o del 0,1 % al 42 %, preferentemente del 2 % al 40 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de arginina y meglumina.

70 Las composiciones farmacéuticas particulares comprenden la carbidopa; el ácido ascórbico o una sal del mismo; al menos un antioxidante adicional distinto de dicho ácido ascórbico o una sal del mismo, por ejemplo, la L-cisteína o una sal de la misma, N-acetilcisteína (NAC) o una sal de la misma, glutatión o una sal del mismo, diacetilcistina o

una sal de la misma o bisulfito de sodio; levodopa; arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente un tensioactivo, por ejemplo, polisorbato 80.

Tales composiciones más particulares comprenden (i) del 0,1 % al 10 %, preferentemente del 0,5 % al 6 %, en peso, de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 10 %, preferentemente del 0,2 % al 2 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,001 % al 5 %, en peso, de L-cisteína o sal de la misma; del 0,001 % al 5 %, en peso, de NAC o del 0,01 % al 2 % en peso de bisulfito de sodio; (iv) menos del 1 % o del 1 % al 20 %, preferentemente del 2 % al 16 % en peso de levodopa; (v) del 0,1 % al 42 %, preferentemente del 2 % al 40 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente (vi) del 0,01 % al 5 % en peso de polisorbato 80, en donde la composición comprende menos de 1 µg/ml, preferentemente menos de 0,5 µg/ml, más preferentemente menos de 0,1 µg/ml de hidracina.

Como se muestra en el presente documento, las composiciones farmacéuticas son muy estables, en donde la combinación particular de los antioxidantes estabiliza la carbidopa que minimiza así la degradación de la carbidopa que inhibe, por lo tanto, la formación del degradante e hidracina. En consecuencia, esas composiciones pueden almacenarse en diversas condiciones, por ejemplo, a una temperatura que varía de -20 °C a 25 °C, sin degradarse sustancialmente, en donde el contenido de hidracina de las composiciones se mantiene a menos de 1 µg/ml, preferentemente menos de 0,1 µg/ml, después de 1 a 24 horas, 1 a 30 días, 1 a 12 meses o 1 a 3 años.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, en un paciente, más específicamente un mamífero en general o un ser humano en particular, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se define anteriormente. El método puede incluir la administración sustancialmente continua de la composición.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición líquida farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se define anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un kit que comprende al menos uno, es decir, 1, 2, 3 o más, recipientes que contienen cada uno una composición farmacéutica como se define anteriormente, en donde dicha composición está presente en una cantidad suficiente para tratar a un paciente, es decir, un mamífero o un ser humano, para una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, durante al menos 1, 2, 3, 4 o 5 días; 1, 2, 3 o 4 semanas; 1 a 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 6, 9 o 12) meses o de 1 a 20 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 o 12) años. En determinadas modalidades, la composición está presente en dosis separadas.

En determinadas modalidades de cualquiera de estos aspectos, la composición farmacéutica, método o kit comprende además o comprende el uso de, un segundo agente activo. Dicho segundo agente puede ser un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT), por ejemplo, la tolcapona, entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra un gráfico que representa la impureza principal ("degradante") en un tiempo de retención de aproximadamente $14,5 \pm 0,2$ min.

Las Figs. 2A-2B muestran los gráficos que representan el espectro de MS típico en modo negativo (2A) y positivo (2B) del pico de la impureza principal recolectado de una muestra de la formulación.

Las Figs. 3A-3B muestran los gráficos que representan el espectro típico de barrido secundario de MS/MS (ion M/Z = 179) (3A) y el espectro principal (ion M/Z = 105) (3B) en el pico de la impureza principal recogido de una muestra de la formulación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas de la carbidopa que son altamente estables durante un largo período de tiempo, más particularmente durante días, semanas, meses o años y contienen un contenido muy bajo, es decir, una cantidad segura y tolerable, de hidracina. Si bien las composiciones a base de la carbidopa que contienen un antioxidante ya se han descrito en la técnica anterior, las composiciones farmacéuticas

- de la presente invención se estabilizan mediante una combinación particular de dos antioxidantes, en donde uno de esos antioxidantes es el ácido ascórbico o una sal del mismo y los otros antioxidantes de la combinación de antioxidantes se seleccionan cada uno independientemente de la L-cisteína o la NAC. Dichas composiciones comprenden los agentes activos distintos de la carbidopa, en particular la levodopa, así como los ingredientes adicionales para estabilizar aún más la composición, es decir, la arginina (Arg; L-Arg) y pueden comprender uno o más tensioactivos.
- La composición farmacéutica de la presente invención comprende menos de o 0,025 µg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS, particularmente menos de 0,05 µg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS o menos del 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % o 0,05 %, en peso, del degradante con respecto a la cantidad inicial de la carbidopa, según lo determinado por HPLC.
- En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende del 0,1 % al 10 % en peso de la carbidopa. En tales aspectos particulares, la composición farmacéutica comprende del 0,5 % al 6 %, preferentemente del 0,75 % al 4 %, más preferentemente 0,75 %, 1,4 %, 3 %, 3,3 % o 4 %, en peso, de carbidopa.
- La composición farmacéutica de la presente invención comprende una combinación de dos antioxidantes de acuerdo con las reivindicaciones, en donde uno de esos antioxidantes es el ácido ascórbico o una sal del mismo. Los ejemplos de las sales del ácido ascórbico incluyen, sin limitarse a, ascorbato de sodio, ascorbato de potasio y ascorbato de calcio, en donde se prefiere el ascorbato de sodio.
- La composición farmacéutica de la presente invención comprende 0,5 %, en peso, del ácido ascórbico o una sal del mismo, tales como el ascorbato de sodio, ascorbato de potasio o ascorbato de calcio.
- De acuerdo con la presente invención, cada uno de los antioxidantes comprendidos en la composición farmacéutica de la presente invención, distintos del ácido ascórbico o una sal del mismo, es un antioxidante que, junto con el ácido ascórbico o una sal del mismo, proporciona una combinación que puede inhibir fuertemente la degradación de la carbidopa que minimiza, por lo tanto, la formación de la hidracina y, en consecuencia, estabiliza sustancialmente dicha composición durante un período de tiempo suficiente, por ejemplo, durante horas, días, semanas, meses o años.
- Cada uno de los antioxidantes distintos del ácido ascórbico o la sal del mismo se selecciona independientemente entre la L-cisteína (L-Cys) o una sal de la misma, tales como el clorhidrato de cisteína o la NAC. En tales modalidades particulares, la composición farmacéutica de la presente invención comprende (i) del 0,1 % al 0,6 %, 0,3 % o 0,4 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma, tal como el clorhidrato de cisteína o del 0,01 % al 1 %, más preferentemente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 % o 0,4 %, en peso, de NAC.
- En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende del 0,1 % al 10 % en peso de carbidopa; del 0,1 % al 10 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo, tales como el ascorbato de sodio, ascorbato de potasio o ascorbato de calcio y (i) del 0,001 % al 5 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma, tal como el hidrocloruro de cisteína o (ii) del 0,001 % al 5 %, en peso, de NAC o (iii) del 0,001 % al 5 % en peso de glutatión o (iv) del 0,001 % al 5 %, en peso, de diacetilcistina o una sal de la misma o (v) del 0,01 % al 2 %, en peso, de bisulfito de sodio. Tales aspectos particulares son aquellos en donde la composición comprende del 0,5 % al 6 %, preferentemente del 0,75 % al 4 %, más preferentemente 0,75 %, 1,4 %, 3 %, 3,3 % o 4 %, en peso, de carbidopa; del 0,2 % al 2 %, preferentemente del 0,4 % al 1,3 %, más preferentemente 0,5 %, 0,6 %, 0,75 %, 0,85 %, 1,0 % o 1,2 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo y (i) del 0,01 % al 1 %, preferentemente del 0,1 % al 0,6 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma; (ii) del 0,01 % al 1 %, preferentemente del 0,1 % al 0,4 %, en peso, de NAC o (iii) del 0,075 % al 0,75 %, en peso, de bisulfito de sodio.
- En tal aspecto particular, una composición farmacéutica comprende además (i) la levodopa (y/o un éster de la misma); (ii) la arginina, meglumina, una sal de los anteriores o una combinación de los mismos o (iii) tanto (i) como (ii) y opcionalmente comprende además un tensioactivo. Tales composiciones particulares no comprenden la levodopa.
- En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende la carbidopa y al menos dos antioxidantes, cada uno como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y además comprende la levodopa. Determinadas composiciones particulares comprenden menos del 1 % (por ejemplo, menos del 0,5 %, 0,25 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 %), en peso, de levodopa, mientras que otras composiciones comprenden del 1 % al 20 %, preferentemente del 2 % al 16 % (por ejemplo, del 2 % al 8 %, del 4 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 8 % al 16 %, del 10 % al 15 %, del 12 % al 15 %), más preferentemente 4 %, 6 %, 12 % o 13,2 %, en peso, de levodopa.
- En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende la carbidopa y al menos dos antioxidantes, cada uno como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y además comprende la arginina, meglumina o una combinación de las mismas. Tales composiciones particulares comprenden del 0,1 % al 42 % (por ejemplo, del 0,1 % al 40 %, del 10 % al 25 %, del 13 % al 18 %, del 14 % al 16 %, del 12 % al 40 %, del 25 % al 40 %, del 30 % al 38 %, del 10 % al 20 % y del 20 % al 42 %), preferentemente del 2 % al 40 % o del 10 % al 38 %, más

preferentemente del 12 % al 36 % o del 15,2 % al 32 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas. Debe entenderse que, aunque determinadas composiciones particulares comprenden solo la arginina, otras composiciones particulares comprenden sólo la meglumina y otras composiciones particulares adicionales comprenden tanto la arginina como la meglumina.

- 5 En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende la carbidopa; al menos dos antioxidantes y (i) la levodopa; (ii) la arginina, meglumina o una combinación de las mismas o (iii) tanto (i) como (ii), cada uno como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y además comprende un tensioactivo, por ejemplo, un tensioactivo no iónico, tales como polisorbato 20 [monolaurato de polioxietilen (20) sorbitano], polisorbato 40 [monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitano], polisorbato 60 [monoestearato de polioxietilen (20) sorbitano], polisorbato 80 [monooleato de polioxietilen (20) sorbitano; Tween® 80] o una combinación de los mismos. Tales composiciones particulares comprenden del 0,01 % al 5 %, preferentemente del 0,1 % al 0,5 % o del 0,2 % al 0,4 %, más preferentemente 0,3 %, en peso, de un tensioactivo no iónico como se enumera anteriormente, preferentemente polisorbato 80.
- 10 15 En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende la carbidopa y al menos dos antioxidantes, cada uno como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y comprende además del 1 % al 20 %, en peso, de levodopa y del 0,1 % al 42 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas. Tales aspectos particulares son aquellos en donde la composición comprende del 2 % al 16 % (por ejemplo, del 2 % al 8 %, del 4 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 8 % al 16 %, del 10 % al 15 %, del 12 % al 15 %), preferentemente 4 %, 6 %, 12 % o 13,2 %, en peso, de levodopa y del 0,1 % al 42 % (por ejemplo, del 0,1 % al 40 %, del 10 % al 25 %, del 13 % al 18 %, del 14 % al 16 %, del 12 % al 40 %, del 25 % al 40 %, del 30 % al 38 %, del 10 % al 20 % y del 20 % al 42 %), preferentemente del 10 % al 38 %, más preferentemente del 12 % al 36 % o del 15,2 % al 32 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas. En tales aspectos más particulares, la composición comprende además un tensioactivo, por ejemplo, polisorbato 80, más específicamente del 0,1 % al 0,5 % o del 0,2 % al 0,4 %, preferentemente 0,3 %, en peso, de polisorbato 80.
- 20 25 30 En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende (i) del 0,1 % al 6 % en peso de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 10 % en peso de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,01 % al 1 % en peso de L-cisteína o una sal de la misma, NAC o glutatión; (iv) del 0 % al 16 % en peso de levodopa y (v) del 0,1 % al 40 % en peso de arginina.
- 35 40 En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende, por lo tanto (i) del 0,1 % al 10 % en peso de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 10 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo, tales como ascorbato de sodio, ascorbato de potasio o ascorbato de calcio; (iii) del 0,001 % al 5 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma, tal como clorhidrato de cisteína o del 0,001 % al 5 %, en peso, de NAC o del 0,001 % al 5 %, en peso, de glutatión o del 0,001 % al 5 %, en peso, de diacetilcistina o una sal de la misma o del 0,01 % al 2 %, en peso, de bisulfito de sodio; (iv) del 1 % al 20 %, en peso, de levodopa; (v) del 0,1 % al 42 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente (vi) del 0,01 % al 5 %, en peso, de polisorbato 80, en donde la composición comprende menos de 1 µg/ml, preferentemente menos de 0,5 µg/ml, más preferentemente menos de 0,1 µg/ml de hidracina. En tales aspectos particulares, la composición comprende (i) del 0,5 % al 6 %, preferentemente del 0,75 % al 4 %, más preferentemente 0,75 %, 1,4 %, 3 %, 3,3 % o 4 %, en peso, de carbidopa; (ii) del 0,2 % al 2 %, preferentemente del 0,4 % al 1,3 %, más preferentemente 0,5 %, 0,6 %, 0,75 %, 0,85 %, 1,0 %, 1,2 % o 1,3 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,01 % al 1 %, preferentemente del 0,1 % al 0,6 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma; del 0,01 % al 1 %, preferentemente del 0,1 % al 0,4 %, en peso, de NAC o del 0,075 % al 0,75 %, en peso, de bisulfito de sodio; (iv) del 2 % al 16 %, preferentemente del 4 % al 14 %, más preferentemente 4 %, 6 %, 12 % o 13,2 %, en peso, de levodopa; (v) del 2 % al 42 %, preferentemente del 10 % al 38 %, más preferentemente del 12 % al 36 % o del 15,2 % al 32 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente (vi) del 0,1 % al 0,5 % o del 0,2 % al 0,4 %, preferentemente 0,3 %, en peso, de polisorbato 80. En otros aspectos particulares, la composición comprende (i) del 0,1 % al 3 %, preferentemente del 0,5 % al 2 % o del 0,6 % al 1,5 %, en peso, de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 10 %, preferentemente del 0,1 % al 2 % o del 0,3 % al 0,7 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,001 % al 5 %, preferentemente del 0,1 % al 2 % o del 0,3 % al 0,5 %, en peso, L-cisteína o una sal de la misma, NAC, glutatión o diacetilcistina; (iv) del 2 % al 8 %, preferentemente del 4 % al 8 % o del 5 % al 7 %, en peso de levodopa; (v) del 10 % al 25 %, preferentemente del 13 % al 18 % o del 14 % al 16 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente (vi) del 0,01 % al 5 % o del 0,1 % al 0,5 % o el 0,3 %, en peso, de polisorbato 80. En aspectos más particulares, la composición comprende (i) del 1 % al 4 %, preferentemente del 1,2 % al 4 % o del 2 % al 4 %, en peso, de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 10 %, preferentemente del 0,1 % al 2 % o del 0,3 % al 0,7 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,001 % al 1 %, preferentemente del 0,1 % al 1 % o del 0,2 % al 0,5 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma, NAC, glutatión o diacetilcistina; (iv) del 8 % al 16 %, preferentemente del 10 % al 15 % o del 12 % al 15 %, en peso, de levodopa; (v) del 12 % al 40 %, preferentemente del 25 % al 40 % o del 30 % al 38 %, en peso, de arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente (vi) del 0,01 % al 5 % o del 0,1 % al 0,5 % o el 0,3 % en peso de polisorbato 80. En otro aspecto particular más, la composición comprende (i) del 0,1 % al 1,5 % en peso de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 1,5 %, preferentemente del 0,4 % al 0,6 % o del 0,4 % al 1 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,1 % al 0,7 % en peso de L-cisteína o una sal de la misma o NAC; (iv) del 4

% al 8 % en peso de levodopa; (v) del 10 % al 20 % en peso de arginina y opcionalmente (vi) del 0,1 % al 0,5 % en peso de polisorbato 80. En otro aspecto particular adicional, la composición comprende (i) del 1 % al 4 % en peso de carbidopa; (ii) del 0,1 % al 1,5 %, preferentemente del 1 % al 1,4 %, en peso, de ácido ascórbico o una sal del mismo; (iii) del 0,1 % al 1 %, preferentemente del 0,1 al 0,5 %, en peso, de L-cisteína o una sal de la misma o NAC; (iv) del 8 % al 16 % en peso de levodopa; (v) del 20 % al 40 % en peso de arginina, meglumina o una combinación de las mismas.

En aspectos más particulares, una composición farmacéutica comprende (i) del 12 % al 15 % en peso de levodopa, del 1,2 % al 4 % en peso de carbidopa, del 32 % al 42 %, por ejemplo, 32 %, 33 %, 34 %, 35 % o 36 % en peso de arginina o meglumina, del 1 % al 1,3 % en peso de ascorbato de sodio, 0,1-0,5 % en peso de L-cisteína (o clorhidrato de cisteína) o NAC y opcionalmente polisorbato 80, por ejemplo, 0,3 % en peso o (ii) 6 % en peso de levodopa, del 0,6 % al 1,4 % en peso de carbidopa, del 15 % al 16 % en peso de arginina, 0,5 % en peso de ácido ascórbico, 0,3 % en peso de polisorbato 80 y 0,5 % en peso de NAC o 0,4 % en peso de L-cisteína.

Tabla 1: Composiciones farmacéuticas específicas ejemplificadas en el presente documento (las composiciones 6-9 están de acuerdo con la invención)

No.	CD	LD	L-Arg	Meglumina	Ascorbato de sodio del ácido ascórbico	L-Cys	NAC	Tween®80
1	3 %	12 %	32 %		1,2 % de ascorbato de sodio	0,3 % ¹		
2	3,3 %	13,2 %	36 %		1,3 % de ascorbato de sodio	0,3 % ¹		
3	3,3 %	13,2 %		36 %	1,3 % de ascorbato de sodio	0,3 % ¹		
4	3 %	12 %		32 %	1,2 % de ascorbato de sodio		0,3 %	
5	3 %	12 %	32 %		1,2 % de ascorbato de sodio		0,3 %	
6	1,4 %	6 %	15,5 %		0,5 % de ácido ascórbico	0,4 %		0,3 %
7	1,4 %	6 %	15,5 %		0,5 % de ácido ascórbico		0,5 %	0,3 %
8	0,75 %	6 %	15,2 %		0,5 % de ácido ascórbico	0,4 %		0,3 %
9	0,75 %	6 %	15,2 %		0,5 % de ácido ascórbico		0,5 %	0,3 %

¹ O clorhidrato de cisteína.

En determinados aspectos específicos, una composición farmacéutica es una de las ejemplificadas en el presente documento y enumeradas en la **Tabla 1**. Estas composiciones comprenden (i) 12 % en peso de levodopa, 3 % en peso de carbidopa, 32 % en peso de arginina, 1,2 % en peso de ascorbato de sodio y 0,3 % en peso de L-cisteína o hidrocloruro de cisteína; (ii) 13,2 % en peso de levodopa, 3,3 % en peso de carbidopa, 36 % en peso de arginina, 1,3 % en peso de ascorbato de sodio y 0,3 % en peso de L-cisteína o hidrocloruro de cisteína; (iii) 13,2 % en peso de levodopa, 3,3 % en peso de carbidopa, 36 % en peso de meglumina, 1,3 % en peso de ascorbato de sodio y 0,3 % en peso de L-cisteína o hidrocloruro de cisteína; (iv) 12 % en peso de levodopa, 3 % en peso de carbidopa, 32 % en peso de meglumina, 1,2 % en peso de ascorbato de sodio y 0,3 % en peso de NAC; (v) 12 % en peso de levodopa, 3 % en peso de carbidopa, 32 % en peso de arginina, 1,2 % en peso de ascorbato de sodio y 0,3 % en peso de NAC; (vi) 6 % en peso de levodopa, 1,4 % en peso de carbidopa, 15,5 % en peso de arginina, 0,5 % en peso de ácido ascórbico, 0,4 % en peso de L-cisteína y 0,3 % en peso de polisorbato 80; (vii) 6 % en peso de levodopa, 1,4 % en peso de carbidopa, 15,5 % en peso de arginina, 0,5 % en peso de ácido ascórbico, 0,5 % en peso de NAC y 0,3 % en peso de polisorbato 80; (viii) 6 % en peso de levodopa, 0,75 % en peso de carbidopa, 15,2 % en peso de arginina, 0,5 % en peso de ácido ascórbico, 0,4 % en peso de L-cisteína y 0,3 % en peso de polisorbato 80 o (ix) 6 % en peso de levodopa, 0,75 % en peso de carbidopa, 15,2 % en peso de arginina, 0,5 % en peso de ácido ascórbico, 0,5 % en peso de NAC y 0,3 % en peso de polisorbato 80. Las composiciones anteriores de (i)-(v) pueden comprender además polisorbato 80, por ejemplo, 0,3 % en peso.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden incluir otros antioxidantes, tales como los di-terc-butilmifenoles, terc-butil-metoxifenoles, polifenoles, tocoferoles y ubiquinonas, por ejemplo, ácido

- cafeico y/o una glucosa amina. Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden incluir un inhibidor de tirosinasa, tal como, sin limitarse a, captopril, metimazol, queracetina, arbutina, aloesina, N-acetilglucosamina, ácido retinoico, α-tocoferil ferulato, Mg ascorbil fosfato (MAP), análogos de sustrato, por ejemplo, benzoato de sodio y L-fenilalanina, quelantes de Cu⁺⁺, por ejemplo, Na₂-EDTA, Na₂-EDTA-Ca, DMSA (succímero), DPA (D-penicilamina), trentina-HCl, dimercaprol, clioquinol, tiosulfato de sodio, TETA, TEPA, curcumina, neocuproína, tanino y cuprizona. Las composiciones pueden incluir además cargas, vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, así como otros ingredientes y excipientes inertes.
- En determinados aspectos, una composición farmacéutica comprende la carbidopa; al menos dos antioxidantes; la levodopa; la arginina, meglumina o una combinación de las mismas y opcionalmente un tensioactivo, cada uno como se define en cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la composición tiene un pH de 9,1 a 10, preferentemente de 9,4 a 9,8, más preferentemente de 9,6 a 9,8.
- Como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son altamente estables debido a la combinación particular de antioxidantes que estabiliza la carbidopa en la composición e inhibe fuertemente su degradación a degradante e hidracina. Además, estas composiciones se pueden almacenar en diversas condiciones y temperaturas, por ejemplo, a una temperatura de hasta 25 °C, durante largos períodos de tiempo, más particularmente hasta varios años, mientras se mantiene una concentración segura y tolerable de hidracina.
- La composición farmacéutica de la presente invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades definidas anteriormente comprende menos de 0,1 µg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS. Puede comprender menos del 5 %, preferentemente menos del 1 %, más preferentemente menos del 0,75 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,25 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 %, en peso del degradante con relación a la cantidad inicial de la carbidopa, según se determina por HPLC, después del almacenamiento durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 28 o 30 días; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 años, a una temperatura en un intervalo de -20 °C a 25 °C, por ejemplo, a -20 °C, 2-8 °C o 25 °C.
- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención pueden prepararse mediante las técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Ed., 1995, mediante el seguimiento de uno de los procedimientos descritos en la sección Experimental del presente documento. Por ejemplo, tales composiciones pueden prepararse al mezclar todos los ingredientes, es decir, la carbidopa, los antioxidantes y la levodopa, la arginina y el tensioactivo, todos en forma de polvos, en las cantidades descritas anteriormente, para formar una mezcla de polvos. Luego se puede agregar agua a la mezcla para formar una suspensión. El agua se puede precalentar o la suspensión formada se puede calentar a una temperatura y durante un tiempo suficiente para disolver la mezcla, por ejemplo, de 40 °C a 100 °C, de 40 °C a 80 °C o de 60 °C a 90 °C, por ejemplo, 65 ± 5 °C, 72 ± 5 °C o 73 ± 3 °C, por ejemplo, al añadir agua precalentada y/o al colocar la mezcla en un baño de agua caliente durante, por ejemplo, hasta 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutos o más, para formar una solución, con agitación opcional. A continuación, se enfria la solución para formar la composición. Se puede proporcionar N₂ en el espacio superior del contenedor. Los métodos específicos de preparación se describen debajo en el Ejemplo 1. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se pueden esterilizar, por ejemplo, con el uso de filtros de 0,2 µm, tales como los filtros a base de nailon o de membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF).
- La composición farmacéutica de la invención se formula como un líquido. Tal composición puede formularse para cualquier vía de administración adecuada, pero preferentemente se formula para la administración subcutánea, transdérmica, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intratraqueal, intratecal, intraduodenal u oral. Las composiciones también se pueden formular para inhalación o para absorción directa a través de los tejidos de las membranas mucosas.
- En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas en un individuo que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como definida en cualquiera de las modalidades anteriores, es decir, una composición basada en la carbidopa que contiene una concentración segura y tolerable de hidracina. La enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas puede ser un trastorno neurológico o del movimiento que incluye el síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo secundario, enfermedad de Huntington, síndrome de Shy-Drager y las enfermedades resultantes de una lesión cerebral, incluida la intoxicación por el monóxido de carbono o manganeso. En una modalidad particular, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.
- Según el método de la presente invención, la composición farmacéutica se puede administrar durante un período de tiempo definido, por ejemplo, días, semanas, meses o años y puede realizarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, subcutánea, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intratraqueal, intratecal, intraduodenal u oral, así como por inhalación o absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosal.

- En determinadas modalidades, la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con el método de la presente invención es sustancialmente continua, por ejemplo, subcutánea o transdérmica. El término "sustancialmente continuo", como se usa en el presente documento, significa que se administra una dosis única de la composición a dicho paciente o individuo durante un período de tiempo predeterminado particular, por ejemplo, 5 durante un período de al menos 10, 20 o 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 15 horas, 10 18 horas, 21 horas o 24 horas, en lugar de en forma de bolo, por ejemplo, como una píldora administrada por vía oral o una inyección en forma de bolo. La administración sustancialmente continua de estas composiciones farmacéuticas se puede lograr con el uso de, por ejemplo, un parche transdérmico o un dispositivo de bomba que administre continuamente la composición al paciente a lo largo del tiempo.
- 15 En determinadas modalidades, las composiciones líquidas de acuerdo con la invención se pueden administrar a una velocidad de 0,01 ml/hora/sitio a 0,4 ml/hora/sitio, por ejemplo, 0,16 ml/hora/sitio a 0,24 ml/hora/sitio. Dichas velocidades pueden ser constantes durante el día y la noche o pueden variar de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, pueden reflejar un horario de descanso o sueño del paciente y un horario de vigilia o de nivel 20 de actividad superior. Por lo tanto, tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse, por ejemplo, a una velocidad de 0,32 ml/hora/sitio por la mañana (por ejemplo, durante 2-4 horas antes de despertarse), 0,24 ml/hora/sitio durante el día o durante el tiempo de actividad (por ejemplo, durante 10 a 12 horas) y/o 0,08 ml/hora/sitio en reposo o por la noche. En otras modalidades, tales composiciones se administran, por ejemplo, por vía intraduodenal, a una velocidad de 1,0 ml/hora durante el día o durante el tiempo de actividad (por ejemplo, 25 durante 2-3 horas antes de despertar y durante 10 a 12 horas después) y de 0 a 0,5 ml/hora en reposo o por la noche. En modalidades adicionales, tales composiciones se pueden administrar a una velocidad de 1,25 ml/hora durante el día o durante el tiempo de actividad (por ejemplo, durante 2-3 horas antes o después de despertar y durante 10 a 14 horas después) y de 0 a 0,5 ml/hora (por ejemplo, $0,5 \pm 0,25$ ml/hora) en reposo o en la noche. En otras modalidades adicionales, tales composiciones pueden administrarse a una velocidad de 0,1 a 1000 30 $\mu\text{l}/\text{hora}/\text{sitio}$ o en un volumen de 2 a 10 $\text{ml}/24\text{ horas}/\text{sitio}$, preferentemente de 4 a 6 $\text{ml}/24\text{ horas}/\text{sitio}$ o en una dosis de 80 a 800 mg de levodopa/día y de 20 a 200 mg de carbidopa/día o a una tasa de 240 a 360 mg de levodopa y de 60 a 90 mg de carbidopa/día/sitio.
- 35 En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede administrarse sustancialmente de forma continua, por ejemplo, con el uso de una bomba para la infusión subcutánea (por ejemplo, una bomba de insulina) a una velocidad media de 10-1000 $\mu\text{l}/\text{hora}$ (por ejemplo, 10-250 $\mu\text{l}/\text{hora}$), $300 \pm 100 \mu\text{l}/\text{hora}$ o $200 \pm 40 \mu\text{l}/\text{hora}$ de forma continua durante 24 horas; $440 \pm 200 \mu\text{l}/\text{hora}$ o $200 \pm 50 \mu\text{l}/\text{hora}$ continuamente durante 16 horas (durante las horas de vigilia) y 0 a 80 $\mu\text{l}/\text{hora}$ o 0 a 200 $\mu\text{l}/\text{hora}$ durante 8 horas (durante la noche) o con el uso de un parche transdérmico. La administración sustancialmente continua de la composición a un paciente se puede duplicar o triplicar con el uso de más de una bomba, parche o sitio de infusión. En determinadas modalidades, la administración sustancialmente continua con el uso de, por ejemplo, una composición líquida, puede ser a una velocidad media de 0,2-2 $\mu\text{l}/\text{hora}$ o $1 \pm 0,5 \mu\text{l}/\text{hora}$ de forma continua durante 24 horas; $1 \pm 0,5 \mu\text{l}/\text{hora}$ continuamente durante 16 horas (durante las horas de vigilia) y 0 a 0,5 $\mu\text{l}/\text{hora}$ durante 8 horas (por la noche), mediante una bomba, 40 parche transdérmico o una combinación de dispositivos de administración que sean adecuados para, por ejemplo, la administración subcutánea, intravenosa, intratecal y/o intraduodenal.
- 45 En determinadas modalidades, la composición farmacéutica de la invención se usa para el tratamiento de dicho trastorno neurológico o un trastorno del movimiento mediante la administración aguda e inmediata, por ejemplo, mediante inhalación o inyección.
- 50 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento indistintamente, se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, conservantes, antioxidantes, revestimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios e ingredientes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Debe entenderse que las composiciones de la invención también pueden contener otros agentes activos que proporcionen las funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.
- 55 El término "aceptable" con respecto a un vehículo o un excipiente comprendido dentro de una composición farmacéutica se refiere a cualquier vehículo, ingrediente o entidad molecular que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción inapropiada cuando se administra a un mamífero o humano según sea apropiado. Para la administración humana, las composiciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad y pureza y de seguridad generales requeridos por, por ejemplo, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- 60 El término "pH fisiológicamente aceptable" se entiende que significa un pH de, por ejemplo, una formulación o composición que facilita la administración de la formulación o composición a un paciente sin efectos adversos significativos, por ejemplo, un pH de 4 a 9,8 (por ejemplo, $4 \pm 0,3$ a $9,5 \pm 0,3$).
- 65 El término "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura que varía de 10 °C a 30 °C. En modalidades particulares, la temperatura ambiente puede ser de 25 °C.

Los porcentajes divulgados en el presente documento con respecto a las composiciones farmacéuticas de la invención son en peso a menos que se indique lo contrario.

- 5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se definió anteriormente, es decir, una composición a base de carbidopa que contiene una concentración segura y tolerable de hidracina, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson.
- 10 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se definió anteriormente, es decir, una composición a base de carbidopa que contiene una concentración segura y tolerable de hidracina, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson.
- 15 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un kit que comprende al menos uno, es decir, 1, 2, 3 o más, contenedores que contienen cada uno una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicha composición está presente en una cantidad suficiente para tratar a un individuo que lo necesita por una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, durante al menos 1 día, 1 semana, 1 mes,
- 20 2 meses, 6 meses o 1 año. Los recipientes comprendidos dentro del kit de la invención pueden ser, por ejemplo, los cartuchos o viales precargados adecuados para su uso por un paciente o médico.
- 25 En determinadas modalidades, el kit comprende, por lo tanto, un cartucho precargado que contiene una composición farmacéutica como se definió anteriormente, por ejemplo, un cartucho precargado que contiene una dosis única o una dosis adecuada para una sola administración o administraciones múltiples a un paciente de dicha composición y opcionalmente las instrucciones de uso. Dichos recipientes, viales, jeringas precargadas o similares pueden incluir, por ejemplo, 1 a 10 ml de una composición descrita. En una modalidad particular, el kit comprende uno o más viales, recipientes o jeringas precargados, cada uno de los cuales contiene una composición farmacéutica líquida divulgada en una cantidad adecuada para llenar una bomba de jeringa o una bomba de parche, por ejemplo, 1-10 ml, 1-2 ml, 2-5 ml, 1-2 ml o 4-10 ml de una composición divulgada.
- 30 Al considerar la estabilidad incrementada de las composiciones de la presente invención, los kits particulares comprenden un suministro de una composición en una cantidad suficiente para al menos 1, 2, 3, 4 o 5 días; 1, 2, 3 o 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 6 o 9 meses o 1 o 1,5 años, de administración a un paciente, que puede envasarse, por ejemplo, en composiciones de dosis adecuadas (por ejemplo, dosis unitarias). Estos kits pueden incluir opcionalmente las instrucciones para su uso. Por ejemplo, un kit para uso diario puede incluir uno, dos o más recipientes o viales de una composición divulgada, un equipo de infusión y una unidad desechable de suministro al paciente, por ejemplo, una jeringa.
- 35 40 La invención que se describe ahora de manera general se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen simplemente con el propósito de ilustrar determinados aspectos y modalidades de la presente invención y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplos

- 45 Ejemplo 1. Procedimiento de preparación de la formulación
- Las formulaciones de la levodopa (LD) y la carbidopa (CD) se pueden preparar de la siguiente manera:
- 50 Método #1 (solución de L-Arg): se disolvieron en agua la L-Arg y el bisulfito de sodio (Na-Bis). La solución se añadió a los polvos LD y CD. La mezcla se calentó con agitación durante 13 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a temperatura ambiente (RT) durante 10 min para enfriar.
- 55 Método #2 (todos los polvos juntos): Se pesaron todos los polvos (LD, CD y L-Arg) y se añadió agua con Na-Bis. La suspensión se calentó con agitación durante 13 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 minutos para enfriarla.
- Método #3 (igual que el #2 sin precalentamiento del Na-Bis): Todos los polvos (LD, CD y L-Arg) se pesaron juntos y se añadió agua. La suspensión se calentó con agitación durante 13 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 minutos para enfriarla.
- 60 Método #4 (preparación en etapas): se pesaron la LD y la cantidad respectiva de L-Arg; se añadieron el agua y la solución de Na-Bis. La suspensión se calentó durante 7 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo, seguido de 7 min a RT. Se pesaron la CD y la cantidad respectiva de L-Arg y se añadieron a la solución de LD/Arg a 60 °C hasta que se disolvieron por completo. Finalmente, se añadió la L-Arg adicional.
- 65 Método #5 (igual que el #4 sin precalentamiento del Na-Bis): se pesaron la LD y la cantidad respectiva de la L-Arg; se añadió agua. La suspensión se calentó durante 7 min a 75 °C hasta que se disolvió por completo, seguido de 7 min a RT. Se pesaron la CD y la cantidad respectiva de L-Arg y se añadieron a la solución de LD/Arg a 60 °C hasta que se disolvieron por completo. Finalmente, se añadió la L-Arg adicional.

Después de enfriar, todas las formulaciones de todos los métodos se dividieron en 3 viales, y se añadió agua, solución de Na-Bis o solución de Na-Bis-Arg a cada vial.

Ejemplo 2. Identificación del principal degradante en las formulaciones que contienen la CD

Se prepararon las formulaciones líquidas con la levodopa, carbidopa y arginina con el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y se realizó un análisis de HPLC de acuerdo con el método analítico indicador de estabilidad de APH para las formulaciones de la carbidopa levodopa con el sistema Agilent 1100.

El sistema de HPLC utilizado en el presente documento incluye los siguientes componentes fabricados por Agilent: sistema de bomba (modelo G1311A), detector de matriz de diodos (modelo G1315B), muestreador automático (modelo G1329A), desgasificador (modelo G1379A), termostato (modelo G1330B), compartimento de columna termostatado (modelo G1316A). La columna empleada fue una nueva Synergi 4 μ Fusion-RP 80A, 250 x 4,6 mm (Phenomenex®).

Condiciones de trabajo de HPLC: longitud de onda: 280 nm; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; volumen de inyección: 10 μ l; temperatura de la columna: 30 °C; temperatura del termostato: 4 °C; tiempo de parada: 27 min; presión: 105 bar.

Preparación de la fase móvil: Disolvente A: acetonitrilo, Disolvente B: dihidrogenofosfato de potasio 20 mM, pH = 2,4. La fase móvil B se preparó al pesar 2,72 g/l del dihidrogenofosfato de potasio. El pH se ajustó a 2,4 mediante la adición de H₃PO₄. El gradiente utilizado fue de acuerdo con la **Tabla 2**.

Diluyente: HCl 0,1 M/MeOH 9:1 (8,3 ml de HCl al 37 % a 1 l) -> HCl 0,1 M. STD LDOPA = 100,00 mg/100 ml. STD CDOPA = 25,00 mg/100 ml.

La curva de calibración se describe en la Tabla 3.

Tabla 2

Tiempo	Disolvente A	Disolvente B	Flujo
0	5	95	1,0
5	5	95	1,0
15	60	40	1,0
20	60	40	1,0
20,01	5	95	1,2
27	5	95	1,2

Tabla 3

Solución STD stock · 1000/25 ppm	Botella volumétrica, ml	Concentración final LD/CD ppm
NA	10	1000/250
5000 del stock	10	500/125
5000 de 500/125	10	250/62,5
1000 del stock	10	100/25
5000 de 100/25	10	50/12,5
1000 de 100/25	10	10/2,5

Se transfirió un ml de la muestra (formulación de levodopa/carbidopa) a un matraz volumétrico de vidrio ámbar de 25 ml y se llenó hasta el volumen con el diluyente (HCl 0,1 M/MeOH 9/1). La muestra se degradó con peróxido de hidrógeno.

La impureza se observó en un tiempo de retención de aproximadamente 14,5 ± 0,2 min (Fig. 1). Para asegurarse de que el pico observado es realmente el compuesto de interés, se recogió el pico degradante principal del HPLC analítico, se evaporó bajo una corriente de nitrógeno y se reconstituyó con el diluyente. Las muestras obtenidas se analizaron mediante HPLC/MS.

Inicialmente, se aplicó un análisis de exploración por MS (Figuras 2A-2B). El compuesto desconocido muestra una señal clara e intensa en modo negativo y una señal mucho más ruidosa en el modo positivo. Por lo tanto, se esperaba que sea más un donante de protones que un aceptor. El pico base en el modo negativo fue M/Z = 195 Da que se sospechó como (M-H). La diferencia de masa entre este ion y el pico M/Z = 217 es 22 y ese debería ser el aducto de sodio. Ésta es la evidencia de la presencia de los grupos carboxilo y/o fenol. Debido a este hecho, se

propuso que el peso molecular fuera de 196 Da.

El pico M/Z = 197 ($M+H^+$)⁺ no se encontró en el modo positivo, pero se observó el pico M/Z = 197 (MH_2O^+)⁺. Esto es típico de una molécula que contiene oxígeno.

- 5 También se realizó la MS/MS hija y parental para definir la estructura molecular. Se encontró que los picos observados en el modo positivo con M/Z = 179, 161, 151, 133, 123, 105 eran relativos. Se definieron como iones de fragmentos en origen que surgen del ion molecular con M/Z = 197. Los espectros típicos de MS y MS/MS se muestran en las figuras (Figuras 3A-3B).
- 10 La fórmula química del compuesto degradante es $C_{10}H_{12}O_4$, con una estructura molecular dada por el ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico.

Ejemplo 3. Efecto del ácido ascórbico con o sin EDTA sobre la estabilidad de la formulación LD/CD

- 15 Las formulaciones líquidas se prepararon al pesar todos los polvos (LD, CD, EDTA, ácido ascórbico y L-Arg) y al añadir agua precalentada a 73 ± 3 °C. La suspensión se puso en un baño de agua a 73 ± 3 °C y se agitó durante 10 min hasta que se disolvió completamente. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla. Las soluciones se dividieron en viales de vidrio y se mantuvieron a +25 °C y a -20 °C durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, los viales congelados se colocaron a RT hasta que se descongelaron por completo.
- 20 A continuación, las formulaciones se mezclaron y se sometieron a los análisis de estabilidad. El efecto del ácido ascórbico con o sin EDTA sobre la estabilidad de las formulaciones LD/CD se midió mediante HPLC. Los niveles del degradante presentados en las Tablas 4 y 5 (como porcentaje de la cantidad de CD inicial) indican el nivel de estabilidad de las formulaciones de LD/CD y sugieren que el EDTA no tuvo un efecto significativo sobre la estabilidad de las formulaciones de LD/CD.

25 Tabla 4

LD/CD	L-Arg (%)	Ca-EDTA-Na ₂ (%)	Ácido ascórbico (%)	t = 0	
				Degradante	Total* (%)
6/1,4	14,80	0,2	1,0	0,13	0,76
6/1,4	14,80	0	1,0	0,08	0,44

30 Tabla 5

LD/CD	L-Arg (%)	Ca-EDTA-Na ₂ (%)	Ácido ascórbico (%)	t = 0		t = 1w (25°)	
				Degradante	Total (%)	Total (%)	Degradante
6,0/1,4	14,80	0,2	1,0	0,054	0,64	0,16	0,79
6,0/1,4	14,80	0	1,0	0,046	0,49	0,15	0,49

35 * porcentaje de la cantidad total de los ingredientes.

40 Ejemplo 4. Efecto de la L-cisteína sobre la estabilidad de las soluciones que contienen CD/LD

- 45 Las formulaciones líquidas se prepararon al pesar todos los polvos (LD, CD, L-cisteína, ácido ascórbico y L-Arg) y al añadir agua precalentada a 73 ± 3 °C. La suspensión se puso en un baño de agua a 73 ± 3 °C y se agitó durante 10 min hasta que se disolvió completamente. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla. Para las formulaciones de CD, se pesaron la CD, la L-cisteína y el ácido ascórbico y se añadió agua precalentada (60 °C).
- 50 Las soluciones se dividieron en viales de vidrio y se mantuvieron a +25 °C y a -20 °C durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, los viales congelados se colocaron a RT hasta que se descongelaron por completo. A continuación, las formulaciones se mezclaron y se sometieron a los análisis de estabilidad. Se analizó el efecto de la L-cisteína sobre la estabilidad de las formulaciones de la carbidopa cuando se almacenan a 25 °C, ya sea expuestas al aire o mantenidas en condiciones anaeróbicas (N_2), con el uso de HPLC. Los niveles del degradante presentados en la Tabla 6 (como porcentaje de la cantidad de CD inicial) apuntan hacia el nivel de estabilidad de las formulaciones de la carbidopa.

55 Como se indica en la Tabla 6, el ácido ascórbico con la L-cisteína al 0,1 % fue suficiente para inhibir la formación del degradante en las formulaciones que contenían la carbidopa (con o sin levodopa) cuando se mantuvo en condiciones anaeróbicas a 25 °C durante al menos 5 semanas. Como puede deducirse además de esta Tabla, la L-cisteína redujo la formación del degradante en condiciones aeróbicas a 25 °C de una manera dependiente de la dosis.

60 En las formulaciones que contienen la carbidopa y L-cisteína al 0,4 %, se inhibió la formación del degradante durante la preparación de la formulación. Estas formulaciones fueron estables durante al menos 5 semanas a 25 °C tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. Las formulaciones que contienen la carbidopa son más estables

cuando también contienen LD al exponerse al aire.

Tabla 6

5	LD/CD	L-Arg	Ácido ascórbico (%)	L-cisteína (%)		Degradante		
						t = 0	t = 5 días	t = 5 semanas
10	6/1,4	14,8	0,5	0,1	N ₂	0,08	0,22	0,28
					O ₂		0,59	0,77
			0,5	0,2	N ₂	0,08	0,20	0,25
		4,6			O ₂		0,36	0,32
			0,5	0,4	N ₂	0,00	0,14	0,14
					O ₂		0,14	0,17
20	0/4	14,8	0,5	0,1	N ₂		0,16	
					O ₂		1,42	
			0,5	0,2	N ₂		0,16	
		4,6			O ₂		0,56	
			0,5	0,4	N ₂	0,04	0,15	
					O ₂		0,35	

Ejemplo 5. Efecto de la L-cisteína sobre la estabilidad de la formulación de LD/CD al 6/1,4 %

30 Se prepararon las formulaciones líquidas como se describe en el Ejemplo 3. Se analizó el efecto de la L-cisteína sobre la estabilidad de las soluciones de levodopa/carbidopa al 6/1,4 % a 25 °C con el uso de HPLC. Los niveles del degradante presentados en las **Tablas 7-10** (como porcentaje de la cantidad de CD inicial) apuntan hacia el nivel de estabilidad de las formulaciones referenciadas.

35 Los resultados muestran que las formulaciones de levodopa/carbidopa fueron más estables tanto con el ácido ascórbico como con la L-cisteína, en comparación con el ácido ascórbico solo, lo que sugiere que la L-cisteína y el ácido ascórbico tienen un efecto sinérgico en la prevención de la formación del degradante. Otros resultados mostraron que la L-cisteína sola no tuvo ningún efecto (datos no mostrados). Además, la L-cisteína inhibió la formación del degradante durante la preparación de la formulación y mantuvo la estabilidad de la formulación durante al menos hasta 5 semanas a 25 °C, de una manera dependiente de la dosis. El aumento de la cantidad del 40 ácido ascórbico reduce la formación del degradante, pero esto fue significativamente menos eficaz que la combinación del ácido ascórbico con la L-Cys.

Tabla 7

45	LC/CD (%)	L-Arg (%)	Ácido ascórbico (%)	L-Cys (%)	Degradante	
					t = 0	t = 5 semanas
50	6/1,4	14,8	0,5	0,2	0,02	0,16
			0,75	0,0	0,16	

Tabla 8

55	LC/CD (%)	L-Arg (%)	Ácido ascibico (%)	L-Cys (%)	Degradante		
					t = 0	t = 5 d	t = 5 semanas
60	6/1,4	14,8	0,75	0	0,49	0,93	1,08
				0,1	0,10	0,35	0,32
		4,6	0,50	0,1	0,16	0,28	0,45
				0,4	0,00	0,15	0,13

Tabla 9

5	LC/CD (%)	L-Arg (%)	Ácido ascíbico (%)	L-Cys (%)	Degradante		
					t = 0	t = 1 d	t = 4 d
10	6/1,4	14,8	0,5	0,4	0,00	0,00	0,27
				0,1	0,25	0,69	1,26
			0,75	0,1	0,23	0,56	0,85
		15,1	1,0	0,2	0,00	0,26	0,51

Tabla 10

15	LD/CD (%)	L-Arg (%)	Ácido ascorbie (%)	L-Cys (%)	Degradante			
					t = 0	t = 10 d	t = 3 semanas	t = 3 meses
20	6/1,4	14,8	0,5	0,1	0,15	0,43	0,46	0,87
			0,75	0,0	1,01	1,40	1,37	2,00

Ejemplo 6. Efecto del Tween-80 y el ascorbato de sodio sobre la estabilidad de la formulación LD/CD

Las formulaciones líquidas se prepararon al pesar todos los polvos (LD, CD, L-cisteína, ácido ascórbico, ascorbato de sodio y L-Arg) y al añadir agua precalentada a 73 ± 3 °C. La suspensión se puso en un baño de agua a 73 ± 3 °C y se agitó durante 10 min hasta que se disolvió completamente. La solución LD/CD se mantuvo a RT durante 10 min para enfriarla. Luego, se añadió Tween-80. Las soluciones se dividieron en los viales de vidrio y se mantuvieron a +25 °C y a -20 °C durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, los viales congelados se colocaron a RT hasta que se descongelaron por completo. A continuación, las formulaciones se mezclaron y se sometieron a los análisis de estabilidad. El efecto del Tween-80 y del ascorbato de sodio sobre la estabilidad de las formulaciones de la carbidopa/levodopa se analizó con el uso de HPLC. Los niveles del degradante presentados en la **Tabla 11** (como porcentaje de la cantidad inicial de CD) apuntan hacia el nivel de estabilidad de las formulaciones de la carbidopa/levodopa.

Tabla 11

35	LD:CD (%)	L-Arg (%)	Ácido ascórbico: L-Cys (%)	Tw-80 (%)	Degradante	
					t = 0	t = 1 mes
40	6,0 : 1,5	14,8	0,5 : 0,4	0	0,07	0,08
	6,0 : 1,5	14,8	0,5 : 0,4	0,3	0,10	N/A
	6,0 : 1,5	14,8	0,5 : 0,4	0,75	0,15	
	6,0 : 1,5	14,8	0,5 : 0,4	2,0	0,00	
	6,0 : 1,5	14,8	0,75 : 0,1	0	0,26	
	6,0 : 1,5	14,8	0,75 : 0,1	0,75	0,31	
	6,0 : 1,5	14,8	0,75 : 0,2	0	0,14	
	6,0 : 1,5	14,8	0,75 : 0,2	0,3	0,27	
	6,0 : 1,5	14,8	0,75 : 0,2	0,75	0,24	
	6,0 : 1,5	14,8	0,75 : 0,2	2,0	0,35	
45	7,5 : 1,5	18,5	0,75 : 0,2	0	0,19	0,26
	7,5 : 1,5	18,5	0,75 : 0,2	0,75	0,35	0,45
	7,5 : 1,5	18,5	0,85 ¹ : 0,2	0	0,23	0,20
	7,5 : 1,5	18,5	0,85 ¹ : 0,2	0,75	0,25	0,27

¹ ascorbato de sodio; N/A - no disponible.

- 60 Los resultados demuestran que el Tween-80 no tuvo ningún efecto sobre la formación del degradante. También se muestra que el efecto de la L-cisteína sobre la estabilidad de las formulaciones fue dependiente de la dosis. Como se muestra adicionalmente, el efecto del ascorbato de sodio y del ácido ascórbico sobre la estabilidad de las formulaciones y la formación del degradante fue similar.
- 65 Ejemplo 7. Efecto del ácido ascórbico con o sin L-Cys o NAC sobre la estabilidad a largo plazo de las formulaciones de LD/CD

Las formulaciones líquidas se prepararon al pesar todos los polvos (LD, CD, arginina, L-cisteína o NAC, y ácido ascórbico o ascorbato de sodio) y al añadir agua precalentada a 73 ± 3 °C. La suspensión se puso en un baño de agua a 73 ± 3 °C y se agitó hasta que se disolvió por completo. La solución LD/CD se mantuvo a RT para enfriarla. Luego se añadió el Tween-80. Las soluciones se dividieron en viales de vidrio y se mantuvieron a +25 °C y a -20 °C durante el período de tiempo indicado. Antes de los análisis, los viales congelados se colocaron a RT hasta que se descongelaron por completo. A continuación, las formulaciones se mezclaron y se sometieron a los análisis de estabilidad. El efecto del ácido ascórbico con o sin la L-cisteína o el NAC sobre la estabilidad de las formulaciones de la carbidopa/levodopa se analizó con el uso de HPLC. Los niveles del degradante presentados en la Tabla 12 (como porcentaje de la cantidad inicial de CD) indican el nivel de estabilidad de las formulaciones de la carbidopa/levodopa.

Los resultados mostrados en la **Tabla 12** sugieren que las formulaciones que contienen tanto ácido ascórbico como NAC son más estables que las formulaciones que solo tienen ácido ascórbico, en a) T_0 , es decir, inmediatamente después de la preparación de la formulación, b) durante al menos 9 meses a -20 °C y c) al menos 1 mes a temperatura ambiente.

Tabla 12

LC/CD (%)	Ácido asc. (%)	NAC (%)	Tween-80 (%)	Arg (%)	T_0	Degradante									25 °C	2x F-T (ambiente) *
						1 m	2 m	3 m	6 m	9 m	12 m	16,5 m	1 m	> 3 m / > 7 d		
5/1,15	0,75	0	0	12,8	0,55	0,6	0,75	0,9	1,0	0,8	-	1,0	1,2	-	-	
6/1,4	0,75	0	0	14,8	0,4	0,45	0,45	0,6	0,5	0,8	-	0,6	0,6	-	-	
6/1,4	0,5	0,4	0	14,8	0	0	-	-	-	0,25	0,15	-	0	-	-	
6/1,4	0,5	0,4	0,3	15,5	0	-	0,1	0,2	0,2	0,2	-	-	-	-	-	
6/1,4	0,5	0,5	0,3	15,5	0	0	-	-	-	-	-	-	0,2	0	-	
6/0,75	0,5	0,5	0,3	15,2	0	0,1	-	-	-	-	-	-	0	0,2	-	

* 2x F-T: al menos 2 ciclos de congelación-descongelación después de > 3 m a -20 °C y > 7 d a temperatura ambiente.

Ejemplo 8. Efecto de los antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones de CD

Se prepararon las formulaciones líquidas con la carbidopa y la arginina como se describió anteriormente. El efecto de los antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones de la carbidopa se analizó con el uso de HPLC. Los niveles del degradante presentados en las **Tablas 13 y 14** (como porcentaje de la cantidad inicial de CD) apuntan hacia el nivel de estabilidad de las formulaciones de la carbidopa.

Los resultados de las **Tablas 13 y 14** sugieren que las formulaciones que contienen ácido ascórbico + L-cisteína eran significativamente más estables que la formulación que contiene bisulfito de sodio (formulaciones 3 y 4 frente a formulaciones 1 y 2). Se midió la misma cantidad de impurezas con bisulfito de sodio al 0,075 y al 0,1 %, lo que sugiere que se alcanzó la máxima protección posible con bisulfito de sodio.

En resumen, la combinación del ácido ascórbico/L-cisteína es capaz de prevenir la formación del degradante y de otras impurezas, tal como la hidracina (ver otros ejemplos), mientras que el bisulfito de sodio no protege las formulaciones que contienen la carbidopa en la misma medida.

Tabla 13

7 semanas a (-20 °C)	1		3 Asc. al 0,4 % + L-Cys al 0,2 %	Asc. al 0,5 % + L-Cys al 0,1 %
	Bisulfito de sodio al 0,1 %	2 bisulfito de sodio al 0,075 %		
Metil-Dopa	0,15	0,15	0,15	0,15
Desconocido 2	0,18	0,17	0	0
Degradante	0,54	0,55	0	0,16
Suma de todas las impurezas	1,14	1,15	0,44	0,65

Tabla 14

		Pico 14,3 min (degradante)			
		t = 0	t = 3 semanas 2-8 °C	t = 3 semanas 25 °C	
5	2	CD al 4 % - L-Arg al 3,7 % bisulfito de sodio al 0,075 %	0,30	1,12 ± 0,19	1,08 ± 0,07
10	3	CD al 4 % - L-Arg al 4,62 % ascórbico al 0,4 % + L-cisteína al 0,2 %	0,06	0,15 ± 0,01	0,29 ± 0,07
15	4	CD al 4 % - L-Arg al 4,62 % ascórbico al 0,5 % + L-cisteína al 0,1 %	0,11	0,44 ± 0,21	0,63 ± 0,39

Ejemplo 9. Efecto de varios antioxidantes y diferentes concentraciones de arginina sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 %

Se prepararon las formulaciones líquidas con la carbidopa y la arginina (**Tabla 15**) como se describió anteriormente. Se evaluó el efecto de varios antioxidantes y diferentes concentraciones de arginina sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 % y almacenadas en condiciones aeróbicas (aire) o anaeróbicas (N_2) a temperatura ambiente (25 °C) o fría (2-8 °C) con el uso del análisis de HPLC. Los niveles del degradante y las impurezas totales que se presentan en las **Tablas 16** y **17**, respectivamente, apuntan hacia el nivel de la estabilidad de las formulaciones de la carbidopa.

Los resultados presentados en las **Tablas 16** y **17** indican que las formulaciones que contienen más arginina fueron más estables cuando se expusieron al aire a 25 °C (formulaciones 2 frente a 3). Además, las formulaciones que contienen bisulfito de sodio eran menos estables que la formulación que contiene el ácido ascórbico y la L-cisteína (formulaciones 2 frente a 1, respectivamente) cuando se almacena bajo nitrógeno (condiciones anaeróbicas). El N_2 proporcionó una protección significativa contra la degradación y la formación del degradante. Las formulaciones expuestas al aire fueron más estables cuando se mantuvieron refrigeradas, en comparación con la temperatura ambiente.

Tabla 15

	1	2	3
Carbidopa	4,0	4,0	4,0
L-arginina	4,6	4,6	3,7
Ácido ascórbico	0,4	0	0
L-Cisteína	0,2	0	0
Bisulfito de sodio al 5 % (ml)	0	1,5	1-5
Solutos totales	9,2	10,1	9,2
Agua	90,8	89,9	90,8
L-Arg (mM)	265	265	212
CD (mM)	177	177	177
Relación molar L-Arg/CD	1,5	15	1,2
pH medido	8,67	8,87	8,62

Tabla 16

Degradante: área del pico (%)	t = 1 semana: 2-8 °C		t = 1 semana: 25 °C		
	t = 0	Aire	N_2	Aire	
55	1 ascórbico al 0,4 % + cisteína al 0,2 % (CD: Arg 1,0:1,5)	0,1	1,7	0,2	5,8
60	2 bisulfito al 0,075 % (CD: Arg 1,0:1,5)	0,2	1,9	1,2	6,2
	3 Bisulfito al 0,075 % (CD: Arg 1,0:1,2)	0,25	2,4	1,2	8,3

Tabla 17

Productos totales de degradación:

Área del pico (%)

			t = 1 semana; 2-8 °C	t = 1 semana; 25 °C		
			t = 0	Aire	N ₂	Aire
5	1	ascórbico al 0,4 % + cisteína al 0,2 % (CD: Arg 1,0:1,5)	0,1	2,5	1,1	7,2
10	2	bisulfito al 0,075 % (CD: Arg 1,0:1,5)	0,2	2,6	2,1	7,7
15	3	Bisulfito al 0,075 % (CD: Arg 1,0:1,2)	0,25	3,1	2,1	9,8

Ejemplo 10. Efecto de varios antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 % a 40 °C

Se prepararon las formulaciones líquidas con la carbidopa y la arginina (**Tabla 18**) como se describió anteriormente. Se evaluó el efecto de varios antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 % a 40 °C con el uso del análisis de HPLC. Los niveles del degradante (como porcentaje de la cantidad inicial de CD) y las impurezas totales, presentados en las **Tablas 19** y **20**, respectivamente, indican el nivel de estabilidad de las formulaciones de la carbidopa.

Tabla 18

	1	2	3	4
Carbidopa	4,0	4,0	4,0	4,0
L-arginina	3,4	3,7	4,6	4,6
N-metilpirrolidona (NMP)	3,5	0	0	0
Ácido ascórbico	0	0	0,4	0,5
Cisteína	0	0	0,2	0,1
Bisulfito de sodio	0,1	0,075	0	0
Solutos totales	12,9	9,2	9,2	9,2
Agua	87,1	90,8	90,8	90,8
L-arginina (mM)	195	212	265	265
Carbidopa (mM)	177	177	177	177
Relación molar L-Arg/CD	1,1	1,2	1,5	1,5
pH medido	8,76	8,96	9,13	9,12

Los resultados presentados en las **Tablas 19-20** sugieren que las formulaciones que contienen bisulfito de sodio eran menos estables que las formulaciones que contienen ácido ascórbico y L-cisteína (formulaciones 1 y 2 frente a 3 y 4), tanto durante la preparación como cuando se almacena a 40 °C. Además, hubo una respuesta a la dosis de cisteína, es decir, cuanto mayor era la concentración de L-cisteína, menos degradante se formó. No se observó una respuesta a la dosis con el bisulfito de sodio, lo que sugiere que se puede lograr la máxima protección posible con el bisulfito de sodio al 0,075 %.

Tabla 19 - Degradante

		$t = 0$	$t = 2 \text{ d}/40^\circ\text{C}$	$t = 5 \text{ d}/40^\circ\text{C}$
5	1 CD al 4 % - L-Arg al 3,4 % + NMP al 3,5 % bisulfito de sodio al 0,1 %	$0,27 \pm 0,01$	$1,52 \pm 0,56$	$2,60 \pm 0,67$
10	2 CD al 4 % - L-Arg al 3,7 % bisulfito de sodio al 0,075 %	$0,30 \pm 0,01$	$1,41 \pm 0,54$	$2,95 \pm 0,60$
15	3 CD al 4 % - L-Arg al 4,62 % ascórbico al 0,4 % + L-Cys al 0,2 %	$0,06 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,14$	$1,26 \pm 0,45$
20	4 CD al 4 % - L-Arg al 4,62 % ascórbico al 0,5 % + L-Cys al 0,1 %	$0,11 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,23$	$1,97 \pm 0,52$

Tabla 20 - Total de impurezas

		$t = 0$	$t = 2 \text{ d}/40^\circ\text{C}$	$t = 5 \text{ d}/40^\circ\text{C}$
15	1 CD al 4 % - L-Arg al 3,4 % + NMP al 3,5 % bisulfito de sodio al 0,1 %	0,61	$2,00 \pm 0,54$	$3,19 \pm 0,65$
20	2 CD al 4 % - L-Arg al 3,7 % bisulfito de sodio al 0,075 %	0,60	$1,86 \pm 0,56$	$3,61 \pm 0,60$
25	3 CD al 4 % - L-Arg al 4,62 % ascórbico al 0,4 % + L-Cys al 0,2 %	0,29	$0,92 \pm 0,16$	$2,15 \pm 0,59$
30	4 CD al 4 % - L-Arg al 4,62 % ascórbico al 0,5 % + L-Cys al 0,1 %	0,34	$1,17 \pm 0,28$	$2,82 \pm 0,61$

Ejemplo 11. Efecto del ácido ascórbico combinado con varios antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 %

Se prepararon las formulaciones líquidas con la carbidopa y el ácido ascórbico con o sin antioxidantes adicionales como se describió anteriormente. Se evaluó el efecto de la combinación entre el ácido ascórbico y diversos antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 % a 25 °C con el uso del análisis de HPLC. Los niveles del degradante (como porcentaje de la cantidad inicial de CD) y las impurezas totales presentados en las **Tablas 21 y 22** respectivamente, apuntan hacia el nivel de estabilidad de las formulaciones de la carbidopa.

Los resultados presentados en las **Tablas 21-22** muestran que el ácido ascórbico, al 0,5 %, fue insuficiente para prevenir la formación del degradante en una formulación que contiene la carbidopa. Además, el ácido ascórbico requiere otro antioxidante para ejercer su máxima actividad antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico al 0,5 % y L-cisteína, NAC o bisulfito de sodio inhiben la degradación de la carbidopa de manera sinérgica. Las formulaciones que contienen el ácido ascórbico y la L-cisteína tenían la menor cantidad de degradante después de 3 días a 25 °C.

El efecto del bisulfito de sodio sobre la degradación de la carbidopa fue similar al obtenido sin antioxidantes en absoluto.

Tabla 21 - Degradante

	CD al 4 %	$t = 0$	$t = 3 \text{ d a } 25^\circ\text{C}/\text{N}_2$	$t = 2 \text{ d a } 25^\circ\text{C}/\text{O}_2$
45	Sin antioxidantes	0,24	1,29	3,27
50	Asc al 0,5 %	0,54	3,17	5,09
55	Asc al 0,5 % + bisulfito al 0,2 %	0,16	0,76	2,98
60	Asc al 0,5 % + cisteína al 0,2 %	0,09	0,27	2,67
65	Asc al 0,5 % + NAC al 0,2 %	0,14	0,83	3,64
	Bisulfito al 0,75% (control)	0,39	1,23	2,98

Tabla 22 - Total de impurezas

	CD al 4 %	$t = 0$	$t = 3 \text{ d a } 25^\circ\text{C}/\text{N}_2$	$t = 2 \text{ d a } 25^\circ\text{C}/\text{O}_2$
60	Sin antioxidantes	1,04	1,88	4,01
65	Asc al 0,5 %	1,07	3,96	6,40
	Asc al 0,5 % + bisulfito al 0,2 %	0,70	1,29	3,64
	Asc al 0,5 % + cisteína al 0,2 %	0,67	0,74	3,43
	Asc al 0,5 % + NAC al 0,2 %	0,72	1,36	4,49
	Bisulfito al 0,75% (control)	1,13	1,71	3,58

Ejemplo 12. Efecto de los antioxidantes sobre la estabilidad de las formulaciones que contienen CD al 4 % a 25 °C

Se prepararon las formulaciones líquidas con la carbidopa (4 %) y la arginina (**Tabla 23**) como se describió anteriormente y se evaluó el efecto de varios antioxidantes sobre la estabilidad de esas formulaciones a 25 °C con el uso del análisis de HPLC. Los niveles del degradante (como porcentaje de la cantidad inicial de CD) y las impurezas totales presentadas en la **Tabla 24** indican el nivel de estabilidad de esas formulaciones.

Los resultados presentados en la **Tabla 24** sugieren que el ácido ascórbico, el bisulfito o la cisteína, cada uno usado solo, no inhibió la formación del degradante. Las combinaciones entre el bisulfito y la cisteína o el ácido ascórbico no inhibieron la formación del degradante. Hubo un efecto inhibidor sinérgico sobre la formación del degradante entre el ácido ascórbico y la cisteína, pero no se observó tal sinergia entre la cisteína y el bisulfito. Estos efectos sinérgicos se pueden observar entre el ácido ascórbico y el bisulfito (con concentraciones más altas del ácido ascórbico). Estos resultados sugieren además que las formulaciones que contienen la combinación única del ácido ascórbico y la cisteína pueden proporcionar el mejor medio para la inhibición de la formación del degradante.

El ácido ascórbico, al 0,2 %, no fue suficiente para prevenir la formación del degradante. Con la cisteína al 0,2 %, el ácido ascórbico al 0,5 % fue más eficaz que al 0,2 % para reducir la cantidad total de las impurezas y la formación del degradante, lo que sugiere que es deseable al menos el ácido ascórbico al 0,5 % con la cisteína al 0,2 %.

Tabla 23

	1	2	3	4	5	6	7
Carbidopa	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
L-arginina	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
Ácido ascórbico	0,2	0,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2
Cisteína	0,0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,0
Bisulfito de sodio	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1

Tabla 24

			Degradante		Impurezas totales	
			t = 0	t = 1 semana	t = 0	t = 1 semana
1	ácido ascórbico al 0,2 %		0,48	1,43	1,20	2,11
2	ácido ascórbico al 0,5 %/cisteína al 0,2 %		0,12	0,17	0,81	0,72
3	ácido ascórbico al 0,2 %/cisteína al 0,2 %		0,12	0,21	0,85	0,94
4	Cisteína al 0,2 %		0,26	0,53	1,02	1,00
5	cisteína al 0,2 %/bisulfito al 0,1 %		0,71	1,01	1,62	1,66
6	Bisulfito al 0,1 %		0,33	0,84	1,16	1,45
7	ácido ascórbico al 0,2 %/ bisulfito al 0,1 %		0,26	0,70	0,99	1,49

Ejemplo 13. Determinación del nivel de hidracina en las formulaciones de la CD y CD/LD

La determinación de hidracina se llevó a cabo mediante la derivatización con Aceton-d6. El derivado de hidracina se analizó mediante la cromatografía de gases y la espectrometría de masas (GC/MS). La masa específica del derivado de hidracina se midió en el modo de monitorización de iones seleccionado (modo SIM) de acuerdo con los procedimientos operativos estándar (SOP) de Solvias.

Se prepararon las formulaciones líquidas con la carbidopa, levodopa y arginina (**Tabla 25**) como se describió anteriormente. Las formulaciones 7, 9-14 y 18 están de acuerdo con la invención. Se midieron los niveles de hidracina en las formulaciones referenciadas (**Tabla 26**).

ES 2 836 325 T3

Tabla 25

Composición de la formulación (%)											
	Formulación #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	Carhidopa	4	4	1,4	1,4	1,4	1,4	0,75	1,4	0,75	0,75
	Levodopa	-	-	6	6	6	6	6	6	6	6
10	Arginina	4,6	4,6	14,8	15,5	15,5	15,5	15,2	15,5	15,2	15,2
	Ácido ascórbico	0,4	0,5	0,75	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
15	L-cisteína	0,2	0,1	-	0,4	0,4	-	-	0,4	0,4	0,4
	NAC	-	-	-	-	-	0,5	0,5	-	-	-
	Tween 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3
20	Ascorbato de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Formulación #	11	12	13	14	15	16 ¹	17 ²	18	19	20
20	Carhidopa	1,4	0,75	1,4	1,4	3	1,5	1,5	1,4	3	1,3
	Levodopa	6	6	6	6	12	6	6	6	12	12
25	Arginina	15,5	15,2	15,5	15,5	32,3	15,5	15,5	15,5	32,3	29
	Ácido ascórbico	0,5	0,5	0,5	0,5	-	0,5	0,5	0,5		
30	L-cisteína	0,4	-	-	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4		
	NAC	-	0,5	0,5	-	-	-	-	-	0,3	0,3
		0,3	0,3	0,3	0,3	-	0,3	0,3	0,3		
	Ascorbato de sodio	-	-	-	-	1,2	-	-	-	1,2	1,2

¹ sellado con N₂; ² Sellado con O₂

Tabla 26

	Almacenamiento en viales	Tiempo y temperatura antes del análisis (estabilidad en uso)	Hidracina (ppm)									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	T = 0 (20 °C)											
10	1 mes (20 °C)	24 h	25 °C	0,82	0,77	0,39						
		48 h		0,73	0,71	0,43						
		24 h	37 °C	0,76	0,84	0,41						
		48 h		0,87	0,93	0,59						
15	3 meses (-20 °C)									< 0,1	< 0,1	
20	6 meses (-20 °C)	3 ciclos libres de descongelación (25 °C)					0,1	0,1				0,1
25	9 meses (-20 °C)											0,1
30	1 año (-20 °C)	24 h	25 °C				< 0,1					
			37 °C				< 0,1					
												0,1
35	24 horas		37 °C									
40	7 días (25 °C)						< 0,1	< 0,1	< 0,1			
		24 h	37 °C					0,1	< 0,1			
45	1 mes (25 °C)											
			Hidracina (ppm)									
	Almacenamiento en viales	Tiempo y temperatura antes del análisis (estabilidad en uso)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
50	T = 0 (-20 °C)		< 0,1	< 0,1	< 0,1							
55	1 mes (-20 °C)	24 h	25 °C									
		48 h										
		24 h	37 °C									
		48 h										
60	3 meses (-20 °C)									0,1	0,1	
65	6 meses (-20 °C)	3 ciclos libres de descongelación (25 °C)										
							0,1	< 0,1	0,1		0,1	
65	9 meses (-20 °C)				0,1			0,1				
70	1 año (-20 °C)	24 h	25 °C									
			37 °C									
				0,1	< 0,1	0,1	0,1					
75	24 horas		37 °C				< 0,1	0,1			< 0,1	
80	7 días (25 °C)											
		24 h	37 °C									
85	1 mes (25 °C)									0,1		0,3
90												0,1

Los resultados presentados en la **Tabla 26** muestran claramente que los niveles de hidracina eran al menos 2 veces más bajos en las formulaciones de la levodopa frente a las formulaciones sin la levodopa. Además, las formulaciones que comprenden la L-cisteína o el NAC mostraron niveles de hidracina al menos 4 veces más bajos en comparación con las formulaciones sin la L-cisteína o el NAC.

5

Ejemplo 14. Formulaciones de CD/LD

Basado en los descubrimientos de las combinaciones que han reducido la formación del degradante e hidracina, hemos desarrollado nuevas formulaciones de CD/LD. Estas formulaciones se muestran en las **Tablas 27** (de acuerdo con la invención) y **28** (no de acuerdo con la invención).

10

Tabla 27

15

DS (%)	LD	CD	Arginina	Ácido ascórbico	L-cisteína	NAC	Tween-80	pH
1	6	1,4	15,5	0,5	0,4	-	0,3	9,4-9,6
2	6	1,4	15,5	0,5	-	0,5	0,3	9,4-9,6
3	6	0,75	15,2	0,5	0,4	-	0,3	9,4-9,6
4	6	0,75	15,2	0,5	-	0,5	0,3	9,4-9,6
Márgenes	6	0,6-1,4	15-16	0,5	0,4	0,5	0,3	9,4-9,6

20

Tabla 28

25

DS (%)	LD	CD	Arg	Meglumina	Ascorbato de sodio	L-Cys	NAC	Cys-HCl ¹	Tween-80 ²	pH
1	12	3	32	-	1,2	0,3	-	-	-	9,6-9,8
2	13,2	3,3	36	-	1,3	0,3	-	-	-	9,6-9,8
3	13,2	3,3	-	36	1,3	0,3	-	-	-	9,6-9,8
4	12	3	-	32	1,2	-	0,3	-	-	9,6-9,8
5	12	3	32	-	1,2	-	0,3	-	-	9,6-9,8
	12-15	12-4	32-42	32-42	1,0-1,3		0,1-0,5		≤ 2	9,6-9,8

35

¹ Puede reemplazar la L-cisteína.

² Opcionalmente añadido para estabilizar la formulación.

40

En la **Tabla 29** se proporcionan las formulaciones adicionales que pueden usarse en el contexto de las divulgadas en el presente documento. Las formulaciones pueden incluir componentes adicionales (por ejemplo, cualquiera de los descritos en el presente documento). Las **tablas 30** y **31** describen las formulaciones adicionales que pueden usarse en el contexto de las descritas en el presente documento.

45

ES 2 836 325 T3

Tabla 29

	conc. de LD (%)	conc. de CD (%)	Aminoácido (conc. %)	Otro (conc %)
5	4,8	1,4	Arg (11,0)	
	4,8	1,4	Arg (12,1)	
	4,8	1,4	Arg (12,7)	
10	5,4	1,5	Arg (13,5)	
	5,4	1,5	Arg (14,8)	
	6	1,5	Arg (14,8)	
15	6	1,5	Arg (16,0)	
	7	2	Arg (17,8)	
	7	1,5	Arg (14,1)	Dextrosa (5,0)
20	8	1,5	Arg (15,7)	Dextrosa (5,0)
	10	1,5	Arg (19,2)	Dextrosa (5,0)
	6	1,5	Arg (9,3)	NaOH (4,6)
25	8	1,5	Arg (15,7)	Meglumina (3,2)
	8	1,5	Arg (12,2)	Meglumina (7,9)
	10	1,5	Arg (19,2)	Meglumina (4,0)
30	10	1,5	Arg (14,6)	Meglumina (9,9)
	7	1,5	Arg (14,1)	Meglumina (2,8)
	7	1,5	Arg (10,7)	Meglumina (6,9)
35	6	1,5	Arg (13,5)	Na-Asc (1,0)
	6	1,5	Arg (14,2)	Na-Asc (1,0)
	6	1,5	Arg (14,8)	Na-Asc (1,0)
40	6	1,5	Arg (16,0)	Na-Asc (1,0)
	4,8	1,4	Arg (11,0)	Na-Asc (1,0)
	4,8	1,4	Arg (11,6)	Na-Asc (1,0)
45	4,8	1,4	Arg (12,1)	Na-Asc (1,0)
	4,8	1,4	Arg (12,7)	Na-Asc (1,0)
	6	1,5	Arg (14,8)	Asc (1,0)
50	6	1,5	Arg (15,8)	Na-Asc (1,0)
	6	1,5	Arg (15,8)	Asc (1,0)
	6	1,5	Arg (16,8)	Na-Asc (1,0)
55	5,4	1,5	Arg (12,3)	Asc (1,0)
	5,4	1,5	Arg (12,3)	Na-Asc (1,0)
	5,4	1,5	Arg (13,5)	Na-Asc (1,0)
60	5,4	1,5	Arg (13,5)	Asc (1,0)
	5,4	1,5	Arg (14,8)	Na-Asc (1,0)
	5,4	1,5	Arg (14,8)	Asc (1,0)
65	6	1,5	Arg (16,0)	Asc (1,0)
	7	2	Arg (17,8)	Asc (1,0)
	7	2	Arg (17,8)	Na-Asc (1,0)
	12	3	Arg (24,4)	
	12	3	Arg (29,6)	
	12	3	Arg (32,1)	

(continuación)

	conc. de LD (%)	conc. de CD (%)	Aminoácido (conc. %)	Otro (conc %)
5	7	0,5	Arg	
	7	1	Arg	
	7	1,5	Arg	
	7	2	Arg	
10	6	0,5	Arg (14,2)	
	6	1	Arg (14,8)	
	6	2	Arg (16,5)	
	0	2		
15				

Tabla 30

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

Tabla 31

	Propiedad	4	5	6
5	Concentración de API	CD 0 o 1 o 2 %	1-2 %	0-4 % hasta 6 %
	LD	3-7 %	5-7 %	2,5-12 % hasta 14 %
10	Relaciones	Relación LD a CD 6:1-6:3 o LD solo	3,5-4:1	1:1-10:0,5
		Relación de CD:arginina 1:1,2	1:9-14	1: \geq 35
		Relación de LD:arginina 1:1,8-2,2	1:2-3,5	1: \geq 3,6
		Relación de API:arginina [1:1,2 CD:Arg + 1:2 LD:Arg] + Arg al 12,5 %	L2,3-2,5	1: \geq 1,8
15	excipientes	NMP 0	0	0
		Na-bisulfito 0,075-0,15 %	0	0-0,2 %
		Ácido ascórbico 0	0,75	0-2 % o más
		Otros antioxidantes -	-	0-2 %
20	Osmolalidad	1300-1500	-	200-1800 para SC sin límites para ID
		LD/CD al 7/2 % 950-1150	1200-1300	
		LD/CD al 6/1,5 % 800-850	940-980	
		LD/CD al 5/1,25 % NT	790-830	
25	Estabilidad	pH 8,5-9,5	9,2-9,6	9,1-9,8
		25 °C \geq 2 días	\geq 2 días	\geq 2 días
		4 °C $<$ 2 días	\geq 2 días	\geq 2 días
		-20 °C \geq 2 días	\geq 2 días	\geq 2 días
30	Infusión SC/24 horas	2 ml	2-6 ml	0,1-10 ml/sitio
	Intraduodenal/24 horas	-	-	4-24 ml
	Intratecal	-	-	1-1000 μ l/día
35				

Las formulaciones de las Tablas 29 a 31 no están de acuerdo con la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan las cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y demás utilizados en la especificación y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener mediante la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - 5 aproximadamente 0,75 % en peso de carbidopa;
 - aproximadamente 6 % en peso de levodopa;
 - aproximadamente 12 % a aproximadamente 36 % en peso de arginina;
 - aproximadamente 0,5 % en peso de ácido ascórbico o una sal del mismo;
 - 10 aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,6 % en peso de L-cisteína o una sal de la misma o
 - aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso de N-acetilcisteína (NAC); y
 - opcionalmente, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % en peso, preferentemente
 - aproximadamente 0,3 % en peso, de polisorbato 80, en donde dicha composición, después de 1-24 horas a 25 °C, comprende menos de 0,1 mg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición tiene menos del 1 % en peso de ácido 3,4-dihidroxifenil-2-metilpropiónico (degradante), con respecto a la cantidad de carbidopa, según se determina por HPLC.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha sal del ácido ascórbico es ascorbato de sodio, ascorbato de potasio o ascorbato de calcio.
- 25 4. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 15,2 % en peso de arginina, aproximadamente 0,5 % en peso de ácido ascórbico, aproximadamente 0,4 % en peso de L-cisteína y aproximadamente 0,3 % en peso de polisorbato 80.
- 30 5. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 15,2 % en peso de arginina, aproximadamente 0,5 % en peso de ácido ascórbico, aproximadamente 0,5 % en peso de NAC y aproximadamente 0,3 % en peso de polisorbato 80.
- 35 6. La composición de la reivindicación 1, que comprende 6 % en peso de levodopa, 0,75 % en peso de carbidopa, 15,2 % en peso de arginina, 0,5 % en peso de ácido ascórbico y 0,5 % en peso de NAC.
- 40 7. Una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - 35 aproximadamente 0,6 % a 1,4 % en peso de carbidopa;
 - aproximadamente 6 % en peso de levodopa;
 - de aproximadamente 15 % a aproximadamente 16 % en peso de arginina;
 - aproximadamente 0,5 % en peso de ácido ascórbico o una sal del mismo;
 - 40 aproximadamente 0,4 % en peso de L-cisteína o aproximadamente 0,5 % en peso de N-acetilcisteína (NAC) y
 - aproximadamente 0,3 % en peso de polisorbato 80, en donde dicha composición, después de 1-24 horas a 25 °C, comprende menos de 0,1 mg/ml de hidracina, según se determina mediante un método GCMS.
- 45 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende menos de 0,1 mg/ml de hidracina después de 1-30 días, a una temperatura de 25 °C, según se determina por GCMS.
- 45 9. Una composición líquida farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o enfermedad asociada con la pérdida de la dopamina o de las neuronas dopaminérgicas.
- 50 10. La composición para el uso de la reivindicación 9, donde dicha enfermedad, trastorno o afección es la enfermedad de Parkinson.
- 55 11. La composición para el uso de la reivindicación 9 o 10, en donde la composición se administra de forma sustancialmente continua.
- 55 12. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la composición se administra por vía subcutánea.
- 60 13. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la composición se administra a un ser humano.
- 65 14. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde la composición se administra a una velocidad de 0,01 ml/hora/sitio a 0,4 ml/hora/sitio.
- 65 15. La composición para el uso de la reivindicación 14, en donde la composición se administra a una velocidad de 0,16 ml/hora/sitio a 0,24 ml/hora/sitio.

ES 2 836 325 T3

16. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la composición se administra por vía intraduodenal a una velocidad de 1,0 ml/hora durante el día y a una velocidad de 0 ml/hora a 0,5 ml/hora en la noche.

5

Figura 1

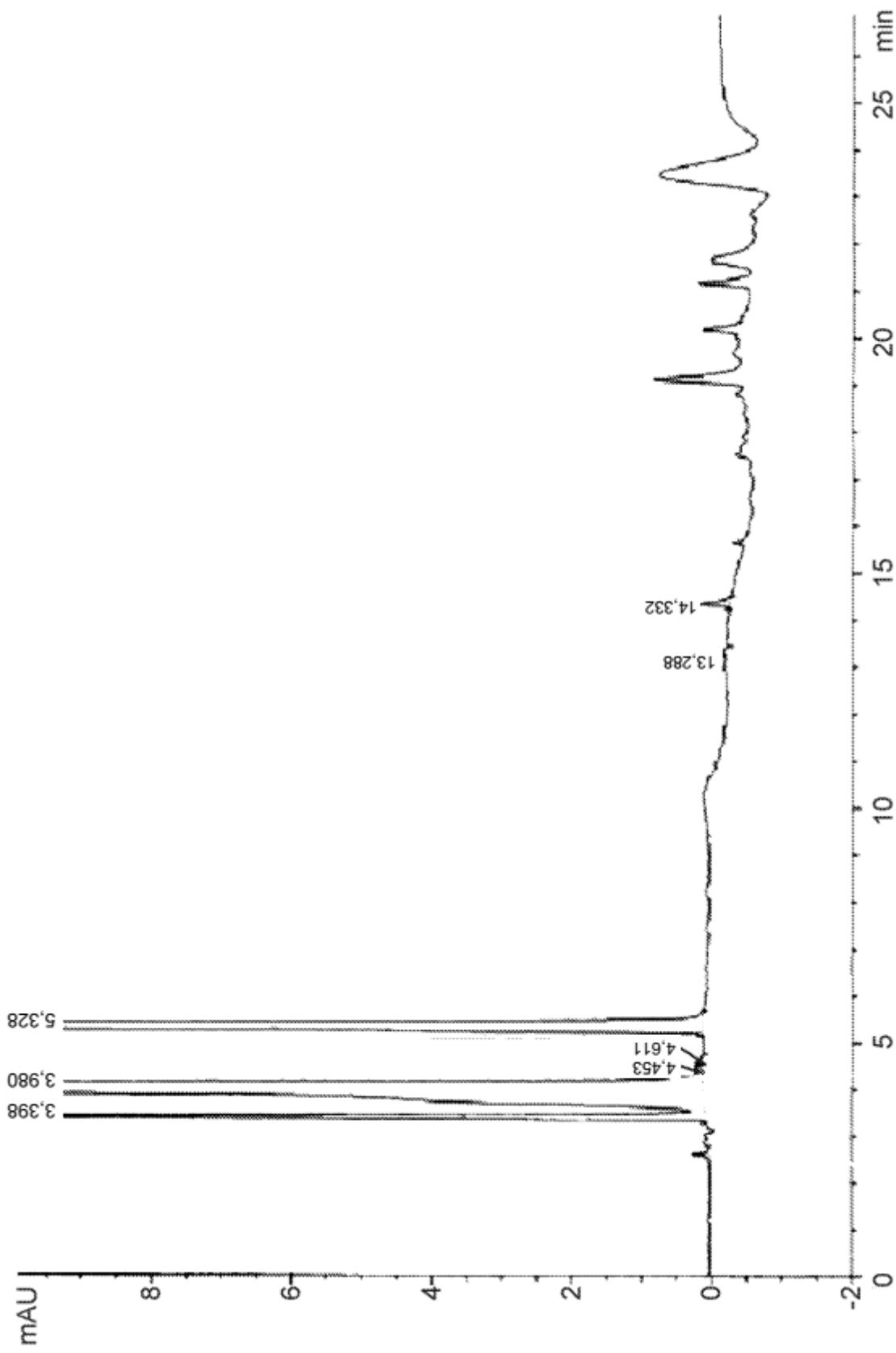


Figura 2A

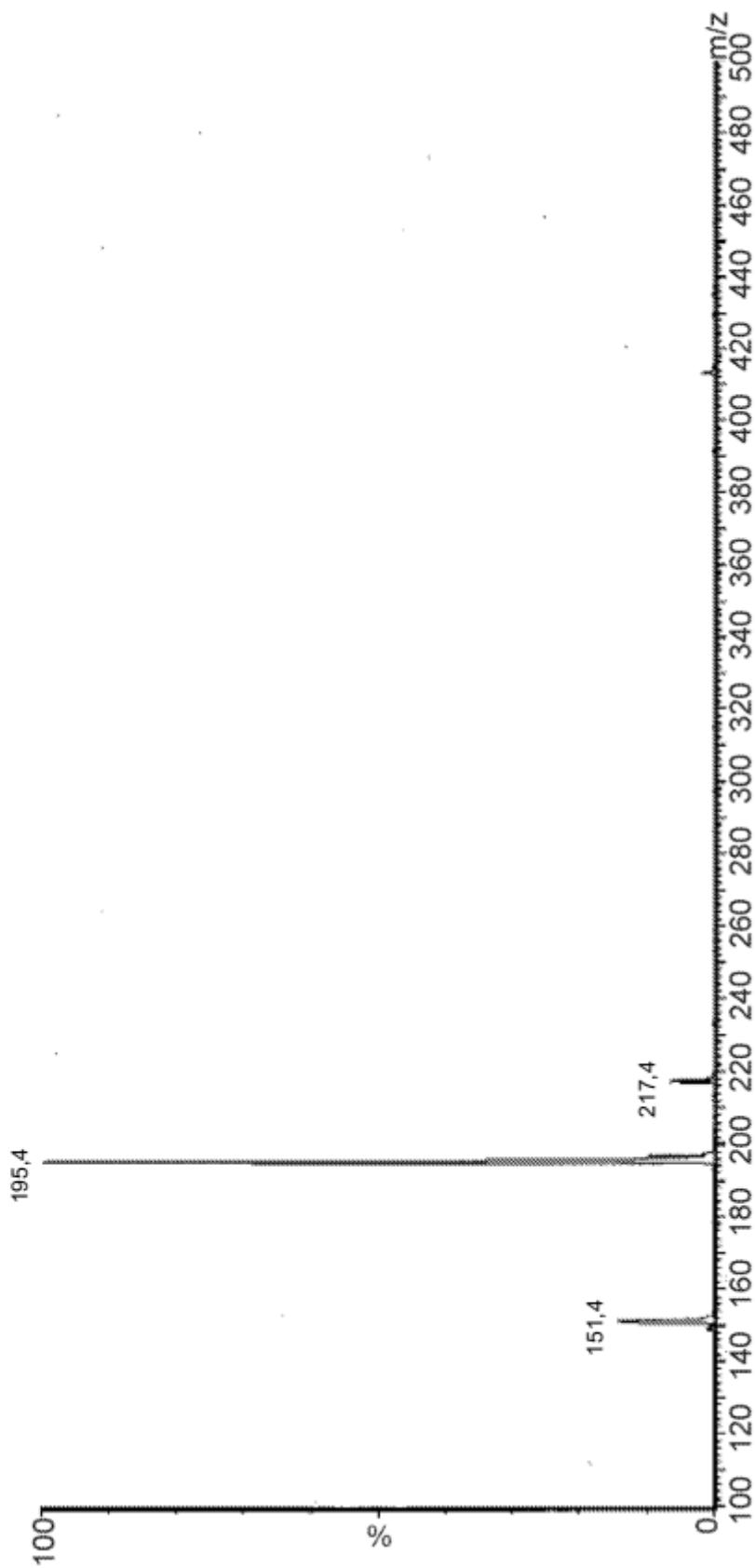


Figura 2B

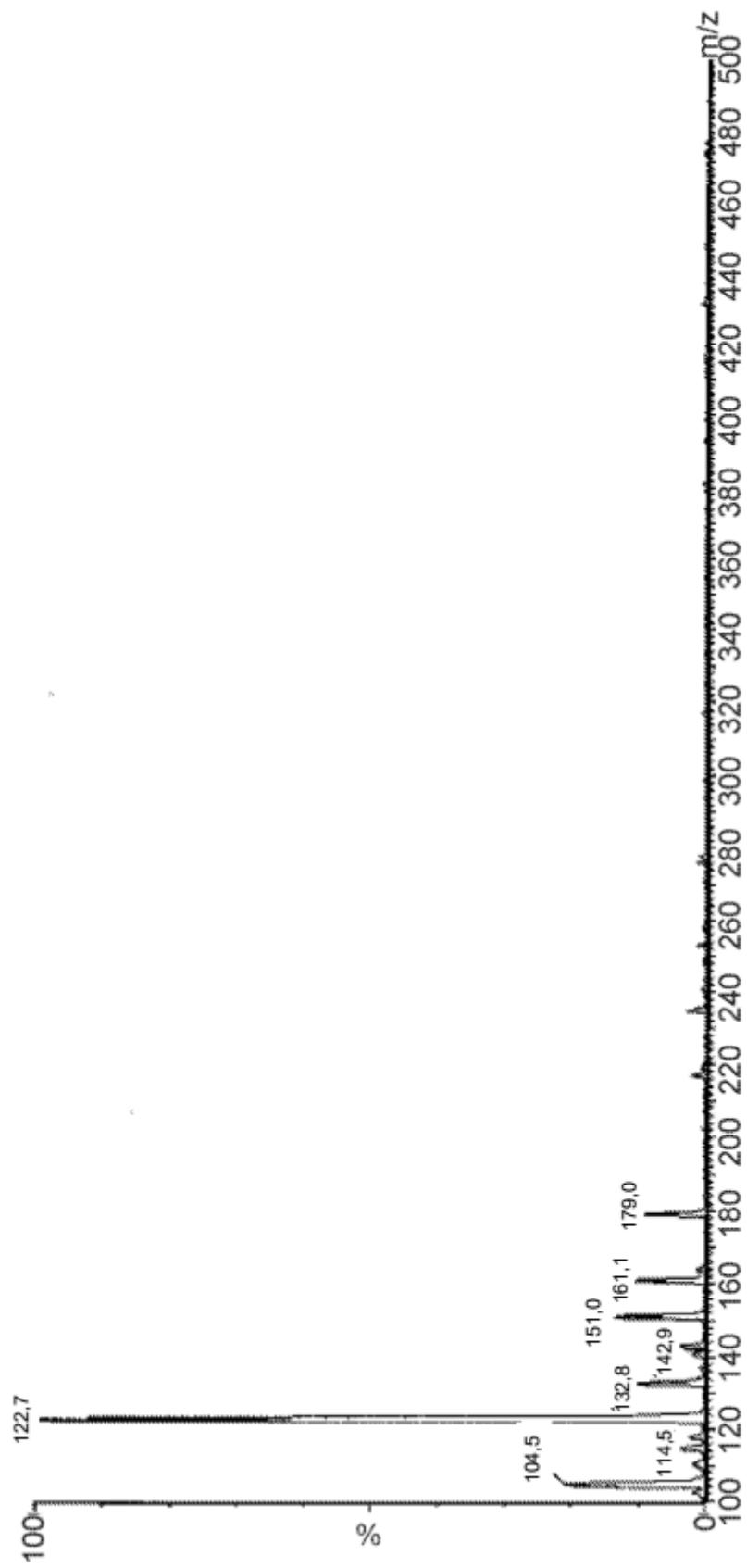


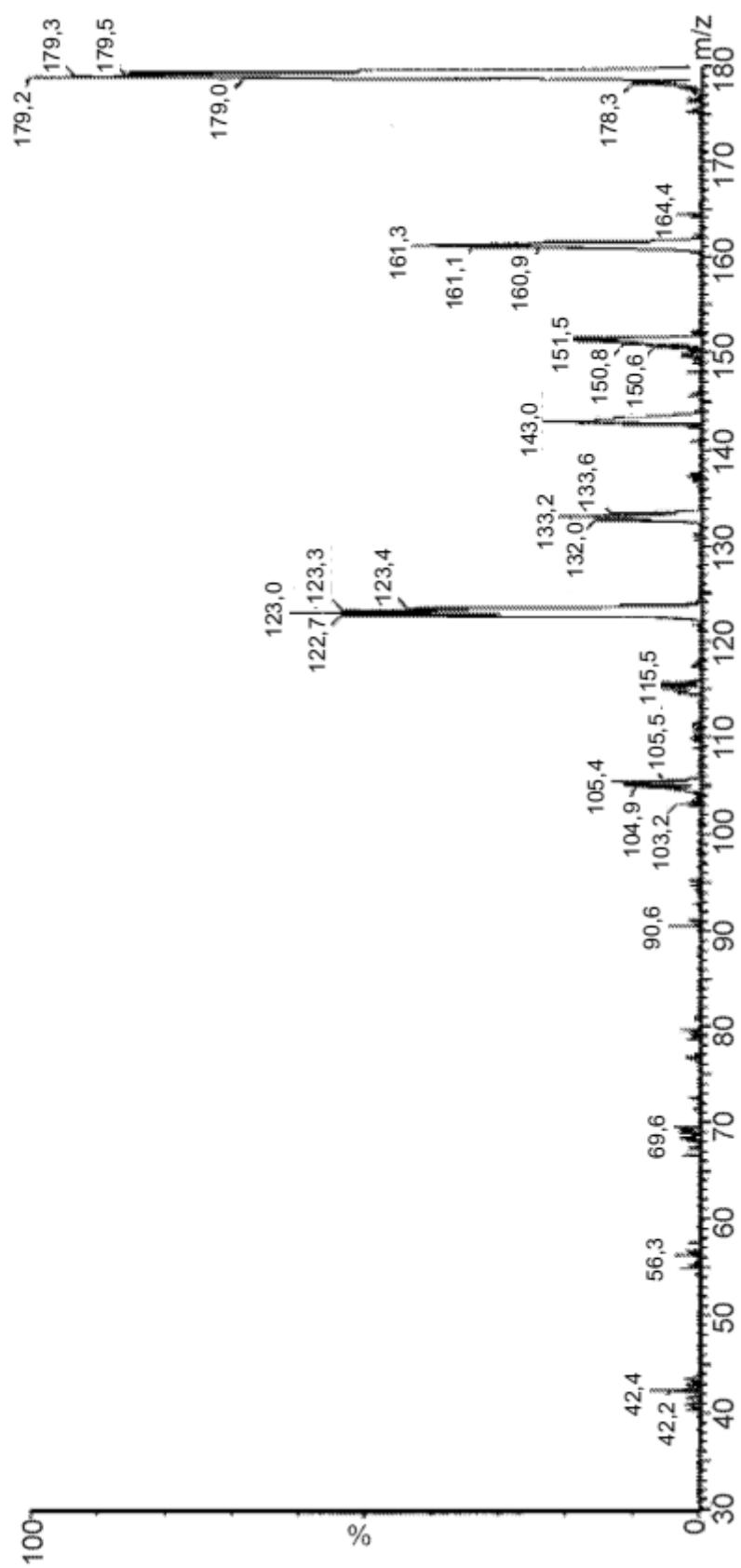
Figura 3A

Figura 3B

