



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 85055 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
A61K031/19 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1987.06.09	(73) <i>Titular(es):</i> CHIESI FARMACEUTICI SPA. VIA PALERMO, 26/A PARMA IT
(30) <i>Prioridade:</i> 1986.06.10 IT 20737 1987.01.30 IT 19221	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1988.07.01	(72) <i>Inventor(es):</i> PAOLO CHIESI IT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/94 1994.04.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ÉSTER METÍLICO DA LEVODOPA	

(57) *Resumo:*

[Fig.]

P. 7. 4085.055

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS CONTENDO ÉSTER METÍLICO DA LEVODOPA"

A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento da doença de Parkinson, contendo éster metílico da levodopa individualmente ou associado com outros princípios activos.

A doença de Parkinson caracteriza-se por uma degeneração das vias dopaminérgicas nigroestriadas no cérebro.

Os estudos bioquímicos realizados nos anos sessenta conduziram à descoberta do papel fundamental desempenhado na patogénese desta doença pela deficiência de neurotransmissores e especialmente de dopamina.

Este importante avanço na compreensão dos fundamentos neurológicos da patologia provocou uma mudança drástica na compreensão farmacológica da doença e conduziu à introdução na terapêutica de um precursor biológico imediato da dopamina, a (-)-3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, vulgarmente conhecido por levodopa.

O uso de levodopa conduziu a um progresso dramático no tratamento do parkinsonismo e é ainda o tratamento preferido desta doença.

Contudo o tratamento "per os" prolongado conduz muitas vezes a uma diminuição progressiva da eficácia terapêutica e ao aparecimento de efeitos indesejáveis graves,

incluindo movimentos involuntários anormais, "deterioração de fim de dose" quando a eficácia está compreendida entre 3 e 4 horas, e o fenómeno "on-off", alterações características, muito abruptas, quase instantâneas no que respeita à aptidão.

Factores farmacocinéticos tais como variabilidade na concentração plasmática e interferência com a absorção intestinal da levodopa devido à competição com proteínas e aminoácidos, parece desempenharem um papel fundamental na origem das complicações que aparecem posteriormente ao emprego da levodopa, especialmente nas flutuações "on-off".

Terapêuticas alternativas com compostos dopa minérgicos, tais como a bromocriptina, não oferecem vantagens reais na prevenção ou redução de flutuações de resposta.

A importância farmacocinética da levodopa em relação à resposta clínica flutuante tem sido acentuada por estudos em que se estabiliza os níveis de levodopa no plasma, administrando o composto mediante infusão intravenosa contínua. Nestas condições, pode manter-se, durante horas, uma resposta clínica estável.

No entanto não é conveniente utilizar sistematicamente a própria levodopa durante um longo período visto que sendo pouco solúvel só se pode administrar em grandes volumes de dissolventes.

Apesar de conhecido há muito tempo o éster metílico da levodopa não tem sido utilizado em terapêutica humana embora, desde 1965, Hanson L.C.F. e Utley J.D. tenham demonstrado, com gatos tratados com reserpina, mediante avaliação dos níveis de catecolamina no cérebro e interpretação

do resultado de comportamento na ausência de resposta condicionada, que o éster metílico da levodopa actua como a levodopa (Psychopharmacologia 8 ; 140 - 144, 1965).

Recentemente outros tipos de experiências confirmaram que o éster metílico da levodopa é tão activo como o composto inicial, pelo que foi aconselhado como um candidato conveniente para administrar em infusões contínuas a doentes parkinsonianos, (Cooper D.R. et al, Chin. Neuropharmacol. 7 (1), 89 - 98, 1984).

Recentemente descobriu-se que se pode utilizar o éster metílico da levodopa, citado na presente descrição como LDME, como ingrediente activo em composições farmacêuticas especiais com efeitos terapêuticos surpreendentes.

Consequentemente o objectivo principal, de acordo com a presente invenção, diz respeito a composições farmacêuticas contendo LDME apropriadas para o tratamento de todas as espécies de parkinsonismo e nas síndromas neurológicas com ele relacionadas.

Pode administrar-se estas composições por via oral, bucal, sublingual, parentérica ou rectal ou por meio de um sistema portátil capaz de introduzir pequenos volumes do composto mediante administração por via subcutânea.

As composições farmacêuticas para administrar por via oral podem ser sólidas ou líquidas.

De facto graças à sua elevada solubilidade pode utilizar-se o LDME na preparação de composições farmacêuticas aquosas a administrar em pequenos volumes nas concentrações pretendidas.

Utilizando métodos convencionais pode preparar-se composições farmacêuticas sólidas para administrar por via oral, por exemplo, cápsulas ou comprimidos ou outras formas galénicas semelhantes.

A dose unitária pode variar entre 100 e 1000mg de princípio activo.

Pode preparar-se composições farmacêuticas líquidas para administrar por via oral dissolvendo o LDME num meio aquoso apropriado.

A solução pode conter também um agente conservante com acção antioxidante, quelante ou antibacteriana, podendo referir-se como exemplos destes aditivos, o ácido ascórbico, o metabisulfito de sódio, citratos e p-hidroxi benzoatos, etc..

A estas composições pode adicionar-se outros aditivos tais como agentes tampões, agentes reguladores da viscosidade, açúcares, co-dissolventes ou agentes aromatizantes.

Como alternativa pode preparar-se estas composições a partir de misturas granuladas ou em pó que se reconstituem com água quando se utilizam.

Estas composições, sob a forma de dose unitária ou multidoses, podem conter o ingrediente activo numa concentração até 400 mg/ml.

As composições sólidas ou líquidas citadas antes podem ser administradas por via oral ou sublingual.

A administração do LDME por via sublingual, que provou ser prática e eficaz, trouxe vantagens extraordinárias:

- absorção mais rápida e segura do que no tracto gastrointestinal;
- evita a circulação hepática;
- permite a sua utilização em indivíduos gastrectomizados ou, de um modo geral, em doentes com a capacidade de absorção diminuída.

Um outro sistema bastante apropriado para administrar o LDME consiste na sua libertação bucal por pequenos comprimidos que aderem à superfície da mucosa oral libertando quantidades constantes em determinado período de tempo, assegurando níveis plasmáticos estáveis e evitando, consequentemente, respostas clínicas flutuantes.

Utilizando adjuvantes farmacêuticos apropriados pode preparar-se, convencionalmente, composições para administrar por via parentérica que podem conter o ingrediente activo numa concentração até 250 mg/ml.

Além disso, é particularmente surpreendente a possibilidade de administrar o LDME por via rectal.

Contrariamente ao seu precursor levodopa, que não é absorvido pela mucosa rectal, o LDME produz, quando administrado por via rectal, níveis plasmáticos detectáveis suficientes para assegurar um efeito terapêutico.

As composições farmacêuticas apropriadas para administrar por via rectal podem conter uma quantidade de ingrediente activo compreendida entre 100 e 1000 mg por dose unitária.

Para aumentar a sua acção terapêutica pode também utilizar-se, vantajosamente, o LDME em associação com outros princípios activos escolhidos entre os inibidores periféricos da descarboxilase, tais como carbidopa ou bense-

razida ou inibidores B selectivos da monoaminooxidase (MAO) como, por exemplo, deprenil.

Os regimes combinados:

- a) LDME + inibidores da descarboxilase ;
- b) LDME + inibidor B da MAO ;

c) LDME + inibidor da descarboxilase + inibidor da MAO, permitem uma redução importante na dose do LDME necessária para controlar a doença, consequentemente diminuem os efeitos secundários e prolongam e intensificam a eficácia fornecendo uma resposta farmacológica mais rápida.

Para permitir a aplicação do esquema terapêutico e posológico mais apropriados em relação a um determinado estado patológico deve administrar-se separadamente o LDME e os princípios activos citados antes.

Como alternativa pode administrar-se ao doente composições terapêuticas contendo como princípios activos o LDME e um inibidor periférico da descarboxilase e/ou um inibidor B da MAO ou ambos.

Composições sólidas para administrar por via oral, bucal, sublingual ou rectal podem conter como princípio activo o LDME numa dose unitária compreendida entre 100 e 300 mg em associação com benserazida, numa proporção compreendida entre 2:1 e 5:1, ou em associação com carbidopa, numa proporção compreendida entre 4:1 e 10:1 e podem administrar-se extemporaneamente em associação com outras composições, para administrar por via oral, contendo como princípio activo deprenil numa quantidade de 5 mg por dose unitária.

As composições líquidas podem conter o LDME numa concentração compreendida entre 50 e 400 mg/ml em associação com benserazida numa proporção compreendida entre

2:1 e 10:1, ou com carbidopa numa proporção compreendida entre 4:1 e 20:1 ou com deprenil numa proporção compreendida entre 20:1 e 100:1 ou de novo em associação com benserazida e deprenil em proporções respectivamente compreendidas entre 2:1:0,1 e 10:1:0,1 e com carbidopa e deprenil em proporções respectivamente compreendidas entre 4:1:0,2 e 20:1:0,2.

As composições farmacêuticas citadas antes podem assegurar uma libertação imediata dos princípios activos ou a sua preparação pode permitir uma libertação planeada e sequencial dos componentes.

Os exemplos seguintes ilustram pormenorizada-mente a presente invenção sem contudo a limitarem:

Composições contendo o LDME como ingrediente activo

EXEMPLO 1

Solução pronta para administrar em gotas

Éster metílico da levodopa	250 mg
p-hidroxibenzoato de metilo	1,35 mg
p- hidroxibenzoato de propilo	0,15 mg
Sacarina sódica	10,00 mg
Agente aromatizante (laranja)	0,002ml
Ácido cítrico hidratado	20 mg
Citrato trissódico dihidratado	31,5 mg
Água purificada q.b.p.	1 ml

A esta solução pode adicionar-se, eventualmente, um agente antioxidante como, por exemplo, metabissulfito de sódio numa quantidade de 1,5 mg ; um açúcar tal como a sacarose numa quantidade de 100 mg ; um co-dissolvente tal

como glicerol numa quantidade de 20 mg.

EXEMPLO 2

Composição em pó para reconstituir antes de utilizar

Cloridrato do éster metílico da levodopa	2,500 mg
Citrato trissódico dihidratado	50,000 mg
Sacarina sódica	100,000 mg
Sacarose	1,000 mg
Agente aromatizante em pó	q.b.
Para reconstituir a solução adicionar de água	10 ml

EXEMPLO 3

Comprimidos para administrar por via sublingual

Éster metílico da levodopa	200 mg
Goma arábica	10 mg
Lactose	90 mg
Glicirrizinato de amónio	20 mg
Sacarina sódica	10 mg
Agente aromatizante	13 mg
Estearato de magnésio	7 mg

Composições contendo o LDME em associação
com outros ingredientes activos

EXEMPLO 4

Solução pronta para administrar em gotas

Cloridrato do éster metílico da levodopa	250 mg
Cloridrato de levodeprenil	2,5mg
<u>p</u> -hidroxibenzoato de metilo	1,35mg
<u>p</u> -hidroxibenzoato de propilo	0,15mg
Sacarina sódica	10,00mg

Solução pronta para administrar em gotas (Cont.)

Agente aromatizante (laranja)	0,002 ml
Ácido cítrico hidratado	20 mg
Citrato trissódico hidratado	31,5 mg
Água purificada q.b.p.	1 ml

De acordo com o Exemplo 4 citado antes e utilizando adjuvantes semelhantes nas quantidades especificadas pode preparar-se composições contendo como ingredientes ativos o LDME em associação com inibidores periféricos da descarboxilase e/ou inibidores da MAO nas quantidades citadas a seguir.

EXEMPLO 5

Solução pronta para administrar em gotas

Cloridrato do éster metílico da levodopa	100 mg
Cloridrato da benserazida	19 mg

EXEMPLO 6

Solução pronta para administrar em gotas

Cloridrato do éster metílico da levodopa	100 mg
Cloridrato da carbidopa	9,5 mg

EXEMPLO 7

Solução pronta para administrar em gotas

Éster metílico da levodopa	100 mg
Cloridrato de levodoprenil	1 mg
Cloridrato de benserazida	11,4 mg

EXEMPLO 8

Solução pronta para administrar em gotas

Cloridrato do éster metílico de levodopa	100 mg
Cloridrato do levodoprenil	1 mg
Cloridrato de carbidopa	5,74mg

Tem-se administrado a composição farmacêutica descrita no Exemplo 1 citado antes, por via oral, a doentes parkinsónicos evidenciando o fenómeno "on-off" de modo a avaliar a biodisponibilidade e o efeito clínico do LDME contido nesta composição em comparação com a levodopa.

Como se referiu antes, os doentes evidenciando o fenómeno "on-off" alternam períodos em que os sinais parkinsónicos são relativamente graves com intervalos em que o parkinsonismo é em grande parte, se não completamente, substituído por movimentos involuntários.

Os resultados têm sido surpreendentes.

De facto a absorção do LDME foi muito rápida atingindo o pico respeitante à concentração máxima 40 a 45 minutos depois da administração.

O Quadro 1 exhibe unicamente elementos relativos aos níveis plasmáticos de levodopa em diferentes períodos depois da administração de respectivamente, LDME e levodopa em dois doentes.

Quadro 1

Níveis plasmáticos de levodopa após uma administração por via oral das doses correspondentes a 200 mg do princípio activo, respectivamente, de LDME e levodopa em

dois doentes

Tempo em minutos	Níveis plasmáticos (µg/ml)			
	Doente A		Doente B	
	LDME	LD	LDME	LD
0	0	0	0	0
15	0,87	0,31	0,36	0,35
30	1,45	1,05	0,95	0,66
45	1,50	1,41	1,67	0,88
60	1,05	1,13	1,29	1,15
80	0,89	1,47	1,12	1,67
100	0,88	1,17	0,86	1,39
120	0,72	0,93	0,82	1,35
140	0,63	1,03	0,66	1,05
160	0,51	0,82	0,62	0,82
180	0,46	0,65	0,43	0,80
210	0,43	0,70	0,44	0,58
240	0,35	0,49	0,21	0,45
270	0,25	0,35	0,20	0,38
300	0,21	0,28	0,14	0,17
330	0,20	0,42		

A rápida obtenção de concentrações elevadas de levodopa nas circulações sistémicas após administração do LDME origina de imediato o início do efeito terapêutico o qual só aparece cerca de 20 a 30 minutos depois da administração da composição de acordo com o Exemplo 1 da presente invenção.

Além disso a duração da acção mencionada

como duração do período "on" foi superior com o LDME quando comparada com a da levodopa.

Uma outra vantagem associada com a acção terapêutica do LDME de que se tomou conhecimento a partir destas experiências preliminares consiste em que o composto contido nesta composição e administrado por esta via não parece induzir disquinésia no momento do aparecimento da mobilidade (fase "on") nos indivíduos que apresentam a "síndrome de período longo", fenómeno que ocorre em cerca de metade dos doentes parkinsónicos tratados durante 3 a 5 anos ou mais.

Muito mais surpreendentes foram os resultados obtidos administrando por via sublingual a composição de acordo com o Exemplo 1.

Por esta via a absorção do princípio activo é, de facto, muito mais rápida e o início do efeito terapêutico é imediato e persistente.

Quadro 2

Efeitos terapêuticos em doentes parkinsónicos idiopáticos apresentando o fenómeno "on-off" avaliados como o tempo necessário para alcançar a fase "on" e a sua duração.

Comparação entre dois regimes de tratamento :

- I Administração sublingual de 200 mg de LDME + administração oral de 25 mg de carbidopa.
- II Administração oral de 275 g de Sinemet[®] (250 mg de levodopa + 25 mg de carbidopa)

TRATAMENTO

Doente

N.	I		II	
	Administração		25 mg de Sinemet ^R	
	sublingual de 200mg de LDME			
	+ administração oral de 25mg			
	de carbidopa			
	Início da fase	duração da fase	início da	duração da
	"on"	"on"	fase "on"	fase "on"
	(minutos)	(minutos)	(minutos)	(minutos)
1	40	150	--	--
2	35	175	--	--
3	45	140	65	165
4	35	195	60	165
5	40	190	40	200
6	45	205	--	--

O LDME, especialmente quando administrado incluído em diversas composições líquidas e através de vias de administração como a oral, a sublingual ou a bucal, demonstrou ser uma alternativa terapêutica válida no tratamento da doença de Parkinson graças às vantagens especiais que apresenta quando comparado com a levodopa.

As vias de administração sublingual e bucal passando transitoriamente pelo sistema gastrointestinal tornam-se os principais acessos para o tratamento de doentes com problemas gastrointestinais.

Uma outra técnica muito apropriada para administrar o LDME é através de um sistema portátil capaz de introduzir pequenos volumes do composto por via subcutânea ou intraperitoneal.

REIVINDICAÇÕES 5 a 8

5.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, para a preparação de composições farmacêuticas contendo éster metílico da Levedopa, caracterizado pelo facto de se incorporar, nas formas galénicas sólidas, uma quantidade de princípio activo compreendida entre 100 e 1000 mg por dose unitária ou 50 e 400 mg/ml nas formas galénicas líquidas.

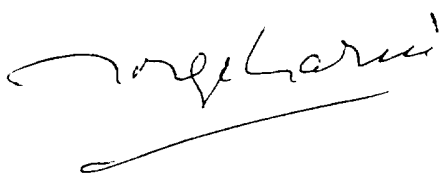
6.- Processo de acordo com as reivindicações 2 e 4 para a preparação de composições farmacêuticas contendo éster metílico da Levedopa, caracterizado pelo facto de se combinar uma quantidade de princípio activo compreendida entre 100 e 300 mg por dose unitária, com benserazida, carbidopa ou deprenil em uma proporção compreendida respectivamente entre 2:1 e 5:1; 4:1 e 10:1; 20:1 e 100:1 ou com as suas associações.

7.- Processo de acordo com as reivindicações 2 e 3, para a

preparação de composições farmacêuticas contendo éster metílico da Levedopa, caracterizado pelo facto de se combinar uma quantidade de princípio activo compreendida entre 50 e 400 mg/ml com benserazida, carbidopa ou deprenil em uma proporção compreendida, respectivamente entre 2:1 e 10:1; 4:1 e 20:1; 20:1 e 100:1 ou com as suas associações.

8.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, para a preparação de composições farmacêuticas contendo éster metílico de Levedopa, caracterizado pelo facto de se promover a libertação do princípio activo de um modo prolongado ou sequencial.

Lisboa, 30 de Abril de 1990

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Miguel Lemos', with a long horizontal flourish underneath.

R E S U M O

"Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo éster metílico da Levodopa"

Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo éster metílico da Levodopa, como princípio activo, para administração pelas vias de administração convencionais, que consiste em converter em uma forma de dosagem galénica uma mistura do princípio activo, citado antes, em uma quantidade compreendida entre 100 e 1000 mg / dose unitária nas composições sólidas e 50 e 400 mg / ml nas soluções, individualmente ou em associação com outros princípios activos escolhidos entre agentes dopaminérgicos, anticolinérgicos, antidepressores e inibidores da carboxilase e monoaminoxidase, com um diluente ou substância veicular aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Estas composições são apropriadas para o tratamento da doença de Parkinson e Síndromas neurológicos relacionados.

Lisboa, 9 de Junho de 1987

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

