

Case FRx-27/236Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C//A61KP A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMULACIONES DE L-DOPA EN UNIDADES DE DOSIFICACION CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO-  
-EFERVESCENTE", a favor de la firma estadounidense INTER-  
RESEARCH CORPORATION, residente en 2201 West 21st Street,  
Lawrence, Kansas 66044, (EE.UU.)

= . =

## MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a L-DOPA (3,4-  
-dihidroxi-L-fenilalanina) y mas particularmente se re-  
fiere a nuevas formulaciones de revestimiento entérico-  
-efervescente que contienen L-DOPA o cualquier derivado  
respectivo, capaz de disociar y liberar enzimáticamente  
L-DOPA in vivo, en animales de sangre caliente, por ejem-  
plo en los humanos.

10. La L-DOPA es el farmaco de eleccion en el tra-  
tamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se  
ha constatado que este farmaco es solo terapeuticamente  
efectivo cuando se administra por via oral en dosis masi-

- vas, tales como 2 a 3 gramos por día o aún hasta 8 gramos por día, según sea la gravedad de la enfermedad. Se sabe también que pueden obtenerse resultados terapéuticos administrando de 50 a 100 mg por día del fármaco mediante inyecciones por vía intravenosa. Por otra parte, la L-DOPA produce notables efectos secundarios cuando se administran estas dosis masivas, especialmente náuseas y vómitos. Por consiguiente algunos pacientes no pueden realizar terapia debido a que los efectos secundarios de la D-DOPA eliminan las respuestas terapéuticas del paciente.

- 5.
- 10.
- 15.
- Se ha constatado además que aún cuando el paciente puede tolerar la dosificación masiva de L-DOPA, se producen con frecuencia náuseas y vómitos debido al prolongado uso del fármaco en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En consecuencia el tratamiento de la enfermedad con la administración de L-DOPA debe interrumpirse.

- 20.
- Como resultado de los anteriores efectos secundarios observados cuando se administra L-DOPA, se ha establecido, por lo menos, un método para eliminar dichos efectos, o sea, esencialmente, inhibiendo la acción directa del fármaco sobre la pared del estómago. Normalmente se ofrecen dos razones para no administrar por vía oral la L-DOPA en dosis masiva:

- 25.
- (1) La L-DOPA es inestable en el tracto gastrointestinal, especialmente en el estómago, y
  - (2) La L-DOPA es pobremente absorbida por el tracto gastrointestinal.

Por lo que respecta a (1) se ha confirmado que la descomposición de L-DOPA en el estómago es notable,

- tal como se ha demostrado en numerosos informes anteriores. Sin embargo, por lo que respecta al motivo (2) los presentes inventores han aclarado, después de mucha experimentación, que la absorción de L-DOPA no resulta apreciablemente distinta cuando el farmaco se administra por vía oral en comparación a cuando se administra por vía intravenosa. Además, los presentes inventores han observado que la L-DOPA se absorbe casi por completo por el tracto gastrointestinal.
- 5.
10. A base de cuanto precede se desarrolló y probó clínicamente por los presentes inventores, así como por muchos otros investigadores, una forma de dosificación entérica corriente de L-DOPA. Sin embargo, los resultados de estas pruebas demostraron que si bien se redujeron los efectos secundarios de la L-DOPA (nauseas y vómitos), el efecto terapéutico del farmaco resultó notablemente inferior. Es decir, con la formulación con revestimiento corriente pudieron superarse los efectos secundarios (nausea y vómito) asociados normalmente con la administración de L-DOPA; sin embargo no pudo obtenerse la terapeusis.
- 15.
20. Después de varios estudios ulteriores, los presentes inventores determinaron que el punto de absorción óptimo de la L-DOPA se encuentra en el intestino delgado, especialmente en su parte superior y que una pastilla con revestimiento entérico convencional conteniendo L-DOPA no se desintegra por completo en la parte superior del intestino delgado. Por consiguiente, resulta totalmente incompleta la absorción óptima del
- 25.

farmaco.

5. Asimismo se sabe que la L-DOPA es apta para sufrir la descarboxilación a través de enzimas de descarboxilasa que se hallan en el intestino. Esta descarboxilación convierte la L-DOPA en dopamina, un metabolito de la L-DOPA en el curso del proceso de absorción en el intestino.

10. Se sabe también que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, no produce ningún efecto terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Por este motivo resultó necesario llevar a cabo grandes esfuerzos para inhibir la conversión de la L-DOPA en dopamina en el tracto intestinal.

15. Debido a las anteriores consideraciones no puede obtenerse la deseada absorción total de la L-DOPA, para lograr un efecto terapéutico sustancial, mediante la formulación de la L-DOPA según una pastilla con revestimiento entérico convencional.

20. Resulta obvio, de cuanto precede, que existe una gran necesidad de obtener una formulación de L-DOPA administrable por vía oral o de cualquier derivado respectivo capaz de revestir a L-DOPA in vivo para obtener un efecto terapéutico sustancial sin que lleve aparejado efectos secundarios tales como náusea y vómito.

25. Considerando cuanto antecede se ha desarrollado una formulación de L-DOPA con revestimiento entérico que se caracteriza porque (1) no se descompone en el estómago, (2) no se vé sometida a descarboxilación en

- el intestino y (3) es altamente absorbida por el tracto gastrointestinal. Esencialmente, el presente invento se refiere a la administración de L-DOPA o cualquier derivado respectivo capaz de disociarse enzimáticamente y revertir a L-DOPA in vivo a través de una pastilla con revestimiento entérico efervescente. Con el empleo de una formulación de este tipo su naturaleza efervescente permite la total desintegración y liberación de la L-DOPA de una vez, cuando la L-DOPA y cualquier derivado respectivo, tal como se ha caracterizado antes, llega al intestino. Es decir, la preparación con revestimiento entérico efervescente permite que la D-DOPA penetre en el intestino delgado sin sufrir descomposición en el estómago después de administración oral.
- 5.
- 10.
15. A continuación la película entérica se disuelve rápidamente en la parte superior del intestino delgado, a sea, el punto de absorción óptimo. La preparación con revestimiento entérico efervescente al entrar en contacto con el jugo intestinal liberará una gran cantidad de L-DOPA, o cualquier derivado respectivo apropiado tal como se ha caracterizado anteriormente, por lo que se disolverá de una vez en el jugo intestinal. La L-DOPA disuelta se absorbe tal cual en el punto de absorción óptimo y se inhibe con notable rapidez la conversión de L-DOPA en dopamina. Como resultado, la máxima concentración en la sangre de L-DOPA inalterada que es obtenible utilizando esta preparación se eleva de tres a siete veces la alcanzada cuando se administra L-DOPA mediante una preparación con revestimiento entérico convencional.
- 20.
- 25.

Además, se mejora sustancialmente la absorción total de la L-DOPA (como L-DOPA inalterada).

5. Resulta muy sorprendente que la conversión de L-DOPA a dopamina, producida normalmente por la descarboxilación en el intestino, se vea inhibida notablemente administrando L-DOPA en una preparación con revestimiento entérico efervescente. Los presentes inventores consideran que estos resultados se derivan del llamado fenómeno de saturación de reacción enzimática
10. que se produce desintegrando y liberando L-DOPA de una vez. Con los resultados obtenidos según este invento resulta posible utilizar L-DOPA o cualquier derivado apropiado respectivo, tal como se ha caracterizado antes, con dosis mucho menores en comparación con las
15. dosis masivas requeridas hasta la fecha para la administración oral convencional. Además, con la formulación con revestimiento entérico efervescente, tal como se ha descrito, se observa un notable descenso de efectos secundarios.

20. Por lo que respecto al material de revestimiento entérico que debe utilizarse en el presente invento resulta apropiado cualquier revestimiento entérico convencional. Por ejemplo, sin limitación, es apropiado el ftalato de acetato de celulosa (CAP) y
25. ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), etc. Otros revestimientos entéricos apropiados para los fines del presente invento pueden hallarse en el texto titulado "REMMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES" catorceava edición (1970). Se prefiere utilizar aquellos

revestimientos entéricos que se disuelven en una gama de pH comprendida entre 4,5 a 5,0 con el fin de que la L-DOPA o su derivado pueda desintegrarse en el punto de absorción óptimo del intestino. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, pero no limitativos de estos materiales son HPMCP-50 y HPMCP-45, respectivamente.

5. En calidad de composición efervescente se requiere un agente liberador de dióxido de carbono atóxico y aceptable en farmacia en combinación con un agente efervescente atóxico y aceptable en farmacia.
10. Por lo que respecta al primero, ejemplos ilustrativos pero no limitativos son: ácido tartárico, ácido cítrico, anhídrido cítrico, ácido ftálico, etc. Ejemplos adicionales de agentes efervescentes pueden hallarse en "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES", tal como se ha indicado anteriormente. Por lo que respecta al segundo ingrediente resulta apropiado cualquier agente liberador de dióxido de carbono convencional aceptable en farmacia. Por ejemplo, será suficiente el bicarbonato sódico o cualquier equivalente de éste. Ejemplos adicionales de agentes liberadores de dióxido de carbono pueden hallarse también en "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES" tal como se ha indicado anteriormente.
15. En adición a la L-DOPA, satisfarán los fines del presente invento numerosos derivados de L-DOPA que se sabe se "disocian" enzimáticamente y revierten de nuevo a L-DOPA in vivo. Los derivados que siguen son todos ellos ilustrativos pero no limitativos de todos los derivados aplicables a los fines del invento. Todos
- 20.
- 25.

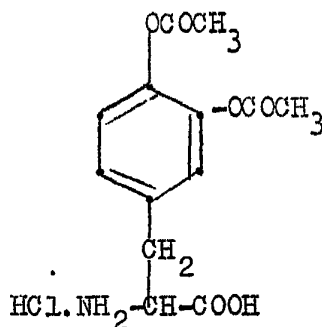
Los derivados que siguen (y otros que reúnen la exigencia anterior) se describen en la solicitud de patente norteamericana nº 412.419, depositada el 2 de noviembre de 1973 (concedida oficialmente al efectuarse esta solicitud), la cual se cita aquí como referencia.

5.

I. Derivados 3,4-diacilados de L-dopa y sus sales

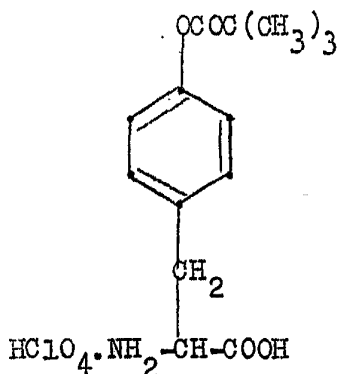
(1) clorhidrato de 3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina

10.



(2) Perclorato de 3,4-dipivaliloxi-L-fenilalanina

15.

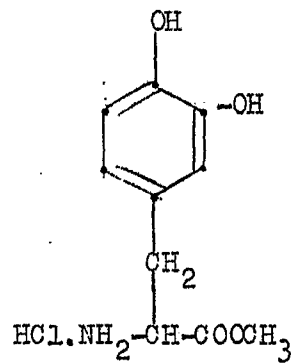


20.

II. Esteres carboxílicos de L-dopa o los derivados 3,4-diacilados de L-dopa y sus sales.

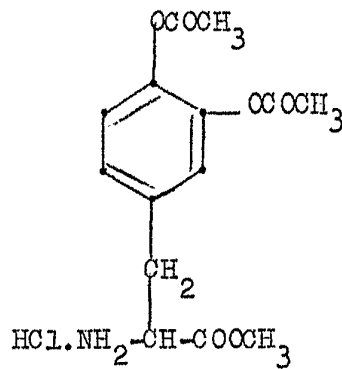
(1) Clorhidrato de éster metílico de 3,4 dihidroxi-L-fenilalanina

5.



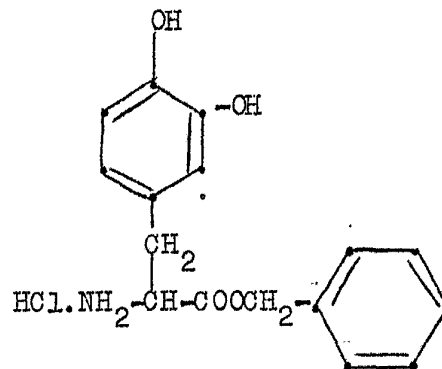
(2) Clorhidrato de éster metílico de 3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina

10.



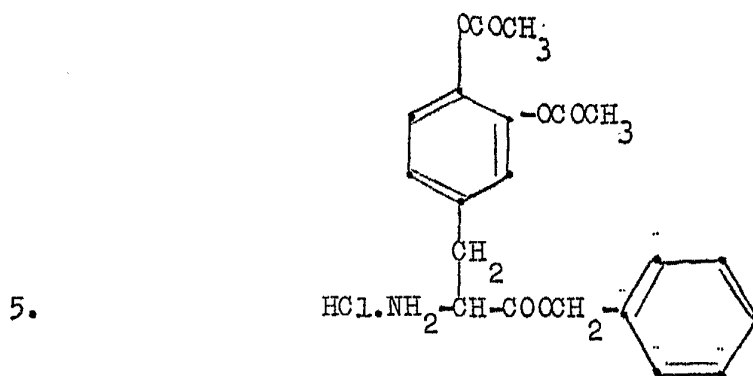
(3) Clorhidrato de éster benílico de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

15.

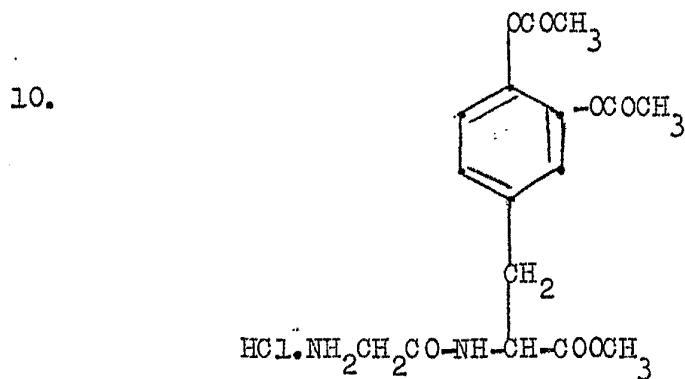


20.

(4) Clorhidrato de éster benílico de 3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina



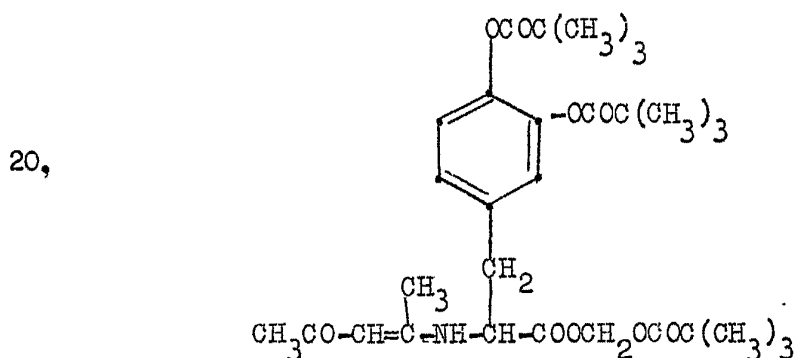
(5) El clorhidrato de éster metílico de glicil-3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina



III. Derivados enaminicos de L-dopa o los derivados  
3,4-diacilados de L-dopa

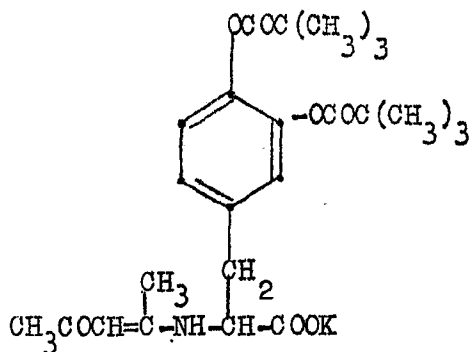
15.

(1) Éster pivaliloximetílico de 3,4-dipivaliloxi-N(1-metil-2-acetilvinil)-L-fenilalanina



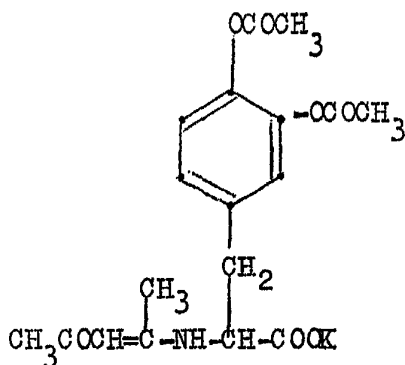
- (2) Sal potásica de 3,4-dipivaliloxi-N(1-metil-2-acetilvinil)-L-fenilalanina

5.



- (3) Sal potásica de 3,4-diacetiloxi-N(1-metil-2-acetilvinil)-L-fenilalanina

10.

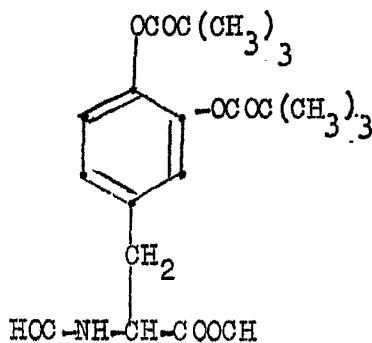


15.

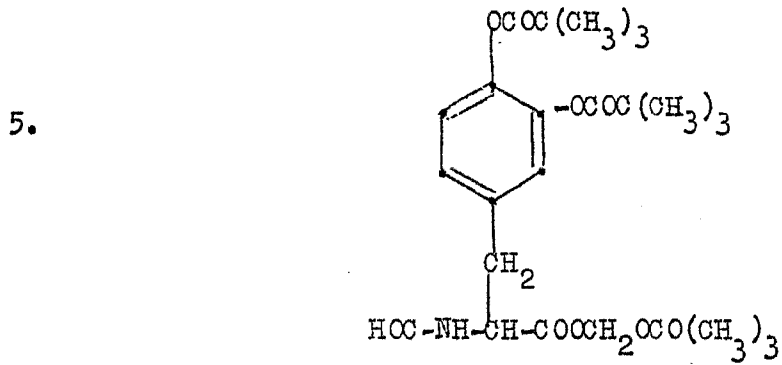
IV. Los derivados amínicos de L-dopa o los derivados 3,4-diacilados de L-dopa

- (1) N-formil-3,4-dipivaliloxi-L-fenilalanina

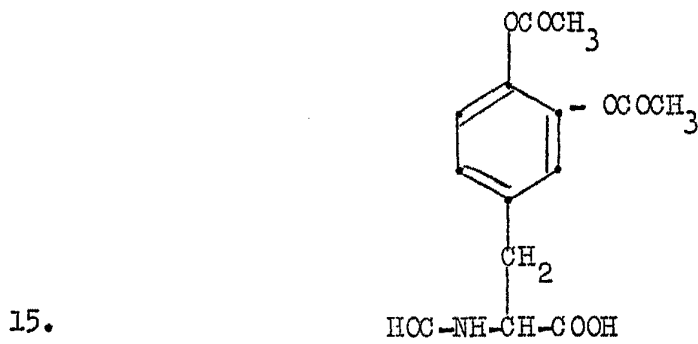
20.



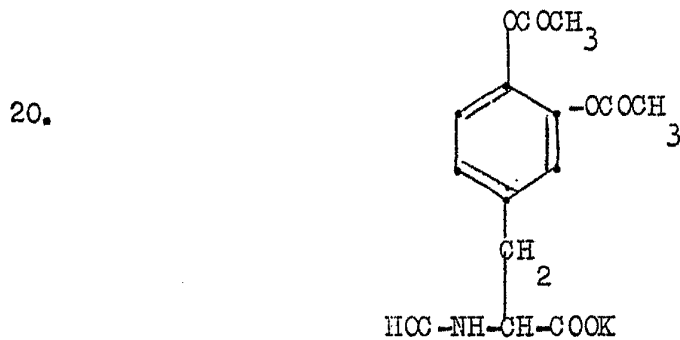
(2) Ester pivaliloximetílico de N-formil-3,4-dipivaliloxi-L-fenilalanina



10. (3) N-formil-3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina

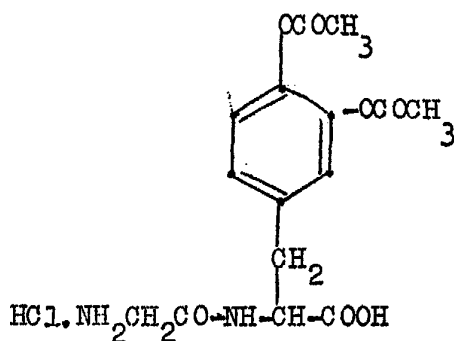


(4) Sal potásica de N-formil-3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina



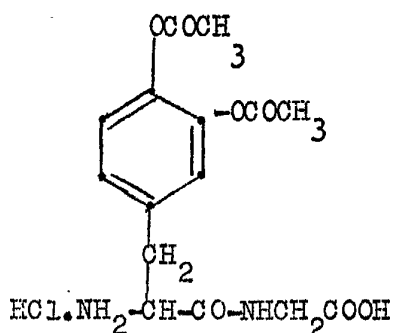
(5) Clorhidrato de glicil-3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina

5.



(6) Clorhidrato de 3,4-diacetiloxi-L-fenilalanilglicina

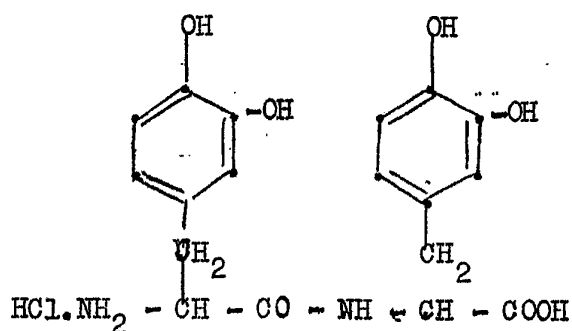
10.



15. V. Dipéptidos de L-dopa

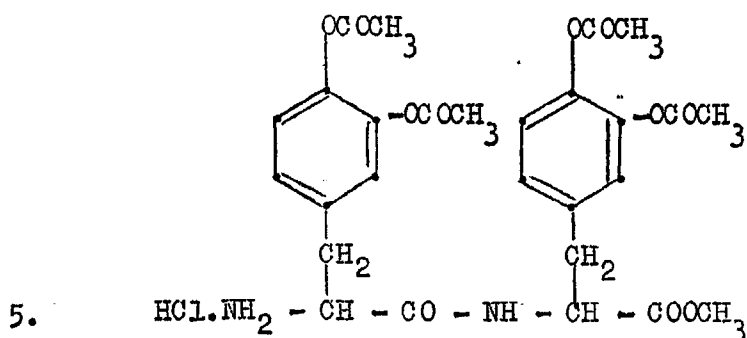
(1) Clorhidrato de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanil-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

20.

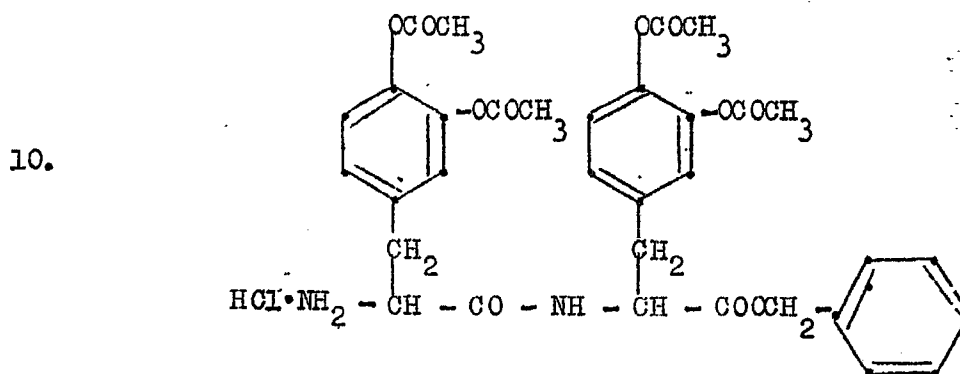


25.

(2) Clorhidrato de éster metílico de 3,4-diacetiloxi-L-fenilalanil-3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina



(3) clorhidrato de éster bencílico de 3,4-diacetiloxi-L-fenilalanil-3,4-diacetiloxi-L-fenilalanina



15. Las pastillas de este invento pueden ser ligeramente mas fragiles que los preparados de pastillas convencionales desde el punto de vista de resistencia de la pastilla, ya que las primeras contienen una composición efervescente. Por este motivo puede ser deseable incorporarles un agente aglutinante seco, tal como celulosa microcristalina. Por otra parte, la incorporación de
20. celulosa microcristalina tiene la ventaja de mejorar la inmediata liberación de L-DOPA o de cualquier derivado apropiado respectivo, tal como se ha caracterizado antes, en el punto óptimo de absorción. Naturalmente, si se desea pueden adicionarse también otros aditivos tales
25. como estabilizadores, desintegradores y lubricantes.

A este respecto se hace referencia a "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES" antes indicado.

5. Se considera que, sin ulterior elaboración, un experto corriente en el arte puede, haciendo uso de la descripción que precede, utilizar el presente invento en toda su extensión. Por consiguiente, las modalidades específicas preferidas que siguen deben considerarse como meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la descripción y reivindicaciones.

EJEMPLO I.

10. La composición que sigue se formuló para formar una pastilla con revestimiento entérico efervescente con un peso de 264 mg por pastilla.

	L-DOPA	100 mg
	Acido tartárico	50
15.	Bicarbonato sódico	56
	Carboximetilcelulosa	20
	Celulosa microcristalina	30
	Talco	6
	Estearato de magnesio	<u>2</u>
20.	Total	264 mg

25. Sobre esta pastilla se pulverizó una solución de HPMCP-50 al 10% peso/peso disuelta en una mezcla 1:1 (en peso) de cloruro de metileno y etanol. Se revistió la pastilla hasta que su peso total aumentó el 10% peso/peso (basado en la pastilla sin revestir). De este modo se obtuvo el producto final.

Los resultados de la prueba de disolución para la preparación de la pastilla así obtenida

se exponen en la Tabla I-A. En la prueba de disolución se aplica la prueba de desintegración descrita en la farmacopea japonesa y en calidad de medio de disolución se utiliza solución nº II definida en la farmacopea japonesa.

5.

EJEMPLO II.

La composición que sigue se formuló para obtener una pastilla con revestimiento efervescente y con un peso de 276 mg por pastilla.

10.	L-DOPA	100 mg
	Anhidrido cítrico	62
	Bicarbonato sódico	56
	Carboximetilcelulosa	20
	Celulosa microcristalina	30
15.	Talco	6
	Estearato de magnesio	<u>2</u>
	TOTAL	276 mg

20. Esta pastilla se revistió de igual modo que la pastilla del ejemplo I para obtener el producto final con revestimiento entérico efervescente. Los resultados de la prueba de disolución para la preparación del preparado así obtenido se exponen en la Tabla I-B.

25. Se roció una pastilla preparada de igual modo que la pastilla del ejemplo I con una solución de ftalato de acetato de celulosa al 8% (peso/peso) y polietilenglicol 6000 al 2% (peso/peso) disuelto en acetona. La pastilla se revistió hasta que su peso total aumentó el 10% (peso/peso) basado en la pastilla sin revestir. Los resultados de la prueba de disolución para este pre-

parado se exponen en la Tabla I-C.

EJEMPLO IV

Ejemplo de referencia

5. Se repitió el método descrito en el ejemplo I pero se utilizó lactosa en lugar de bicarbonato sódico y ácido tartárico. Los resultados de la prueba de disolución para la preparación así obtenida se exponen en la Tabla I-D.

TABLA I - RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION

10.

	Preparados probados			
	A	B	C	D
Tiempo transcurrido antes de comenzar la disolución (minutos)	4	4,5	6,5	5
15. Tiempo requerido para disolver el 90% de L-DOPA después de empezar la disolución (minutos)	2	2	2,5	6

20.

Según se representa en la Tabla I, resulta obvio que el tiempo requerido para disolver los preparados del presente invento (A, B y C) es notablemente inferior en comparación con el requerido para la preparación testigo (D). Además, la propiedad de liberación instantánea de los primeros preparados en el intestino es muy superior a la del segundo.

25.

EJEMPLO V - PRUEBA DE CONCENTRACION DE LA SANGRE

La preparación obtenida según el presente invento y el preparado controlado se administraron por vía oral a perros sabuesos y se midió las respectivas concen-

traciones en la sangre.

La figura 1 que acompaña el presente invento muestra que la concentración media en la sangre de L-DOPA en perros sabuesos, que se midió administrando 100 mg de L-DOPA a cada uno de los perros sabuesos ensayados, separando el L-DOPA en el plasma con una resina de intercambio iónico después de desproteínación y determinando luego fluorométricamente la concentración en la sangre según el método THI (método de trihidroxiindol). En la figura 1, (1) representa la concentración en la sangre obtenida administrando la pastilla con revestimiento entérico efervescente del ejemplo I de esta solicitud (2) representa la obtenida administrando la pastilla con revestimiento entérico corriente del ejemplo IV y (3) representa la obtenida administrando una cápsula de L-DOPA que se encuentra en el comercio (sin revestimiento entérico). A partir de la figura 1 resulta obvio que la preparación de L-DOPA del presente invento (efervescente) exhibe una concentración muy superior en la sangre y un área bastante mayor según la curva de concentración en la sangre (1). Esto es representativo de la superior absorción de la L-DOPA sobre los preparados de L-DOPA convencionales.

A partir de la descripción que precede un experto normal en el arte puede comprender fácilmente las características esenciales del presente invento, y sin apartarse del espíritu y alcance del mismo, puede llevar a cabo diversos cambios y modificaciones del invento para adaptarlo a varios empleos y condiciones.

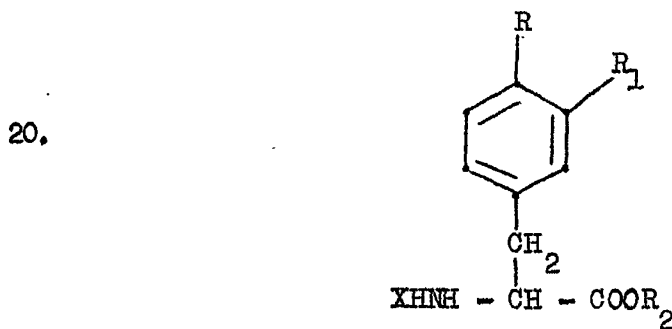
Por consiguiente, estos cambios y modificaciones se entenderán comprendidos dentro del amplio alcance de las siguientes reivindicaciones.

= . =

5. REIVINDICACIONES

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente japonesa nº 131.304 del 14 de Noviembre de 1974.

10. L. Procedimiento para preparar formulaciones de L-DOPA en unidades de dosificación con revestimiento entérico-efervescente, caracterizado porque en su realización comprende, en una primera etapa preparar una combinación pulverulenta, según medios convencionales ya conocidos en el arte, formada por un componente activo seleccionado de L-DOPA o un derivado del mismo capaz de disociar y liberar L-DOPA in vivo, de la fórmula general



donde R y R<sub>1</sub> significan simultáneamente los grupos hidroxilo acetiloxilo ó pivaliloxilo,

25. R<sub>2</sub> representa hidrógeno, metilo, bencilo, pivalo-  
loximetilo o un metal alcalino, de preferen-  
cia potasio, o bien, el grupo OR<sub>2</sub> puede ser

- reemplazado por el radical  $-N$ -glicínico, cuando  $R$  y  $R_1$  significan acetiloxilo
- X es un ácido farmacológicamente aceptable, de preferencia  $HCl$  ó  $HClO_4$ , o bien el grupo  $-XH$
5. puede estar substituido por clorhidrato de glicilo cuando  $R$  y  $R_1$  son acetiloxilo y  $R_2$  es hidrógeno o metilo, o bien puede estar substituido por el radical formilo,
- o bien pueden presentarse condensados dos moléculas de la
10. fórmula indicada por los grupos  $-OR_2$  y  $-XH$  y, en este caso,  $R$  y  $R_1$  significan acetiloxilo y el otro  $R_2$  es hidrógeno, metilo ó bencilo, mientras X es  $HCl$ . en cuya combinación el componente activo citado se formula con un diluyente inerte, un agente liberador de  $CO_2$  y un agente efervescente
15. reactivo con el anterior en fase líquida, todos ellos atóxicos, farmacológicamente aceptables, conformándose la combinación en unidades de dosificación portadoras de 100 mg del citado componente activo por unidad, y en una segunda etapa de realización del proceso, se tratan las citadas uni-
20. dades con una disolución al 10 % de un disolvente orgánico volátil y totalmente vaporizable, de un revestimiento entético, preferentemente seleccionado entre los que se disuelven a pH comprendido entre 4,5 y 5, en orden a su desintegración en el punto de absorción óptimo del intestino, cuyo
25. tratamiento se prolonga hasta que el peso de la citada unidad de dosificación se incrementa en un 10% respecto al inicial sin tratar.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona preferentemente para

constituir la combinación sólida, en la primera etapa del proceso, en calidad de diluyente inerte, talco.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente, para constituir la combinación sólida, en la primera etapa del proceso, se selecciona en calidad de agente efervescente, un miembro elegido entre ácido tartárico, ácido cítrico, anhídrido cítrico y ácido ftálico.
- 5.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que se selecciona como agente liberador de  $\text{CO}_2$ , reactivo con un ácido según la reivindicación 3, el bicarbonato sódico.
- 10.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el revestimiento entérico en solución para el tratamiento en la segunda etapa del proceso, se elige entre un ftalato-acetato de celulosa y un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente, en este último caso, ftalato-50 o ftalato-45 de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma especial de su realización, la combinación de la primera etapa del proceso comprende también celulosa microcristalina, en calidad de agente ligante en seco.
- 20.

7. Procedimiento para preparar formulaciones de L-DOPA en unidades de dosificación con revestimiento entérico-efervescente.
- 25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y

escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

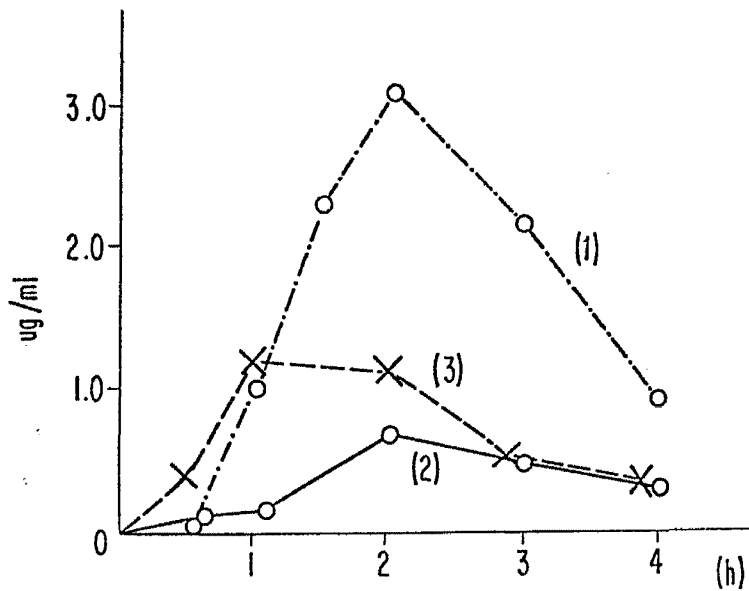
p. a.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

Cas FRx-27/236

FIG. I



Madrid, a 13 NOV. 1975  
p. a. JAIME ISEER  
D. P. *[Signature]*  
Firmado: JOSE L. MOSE