



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 416 T2** 2005.03.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 262 198 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 416.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 291 229.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **17.05.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.03.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 47/12**

A61K 9/22, A61K 31/195, A61P 25/16

(30) Unionspriorität:

866857 29.05.2001 US

(73) Patentinhaber:

Pharma Pass France S.A.S., Illkirch, FR

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

Seth, Pawan, Irvine, US

(54) Bezeichnung: **Kombination von Carbidopa und Levodopa mit verzögerter Wirkstoffabgabe**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gegenstand und Zusammenfassung der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung besteht aus einer Zubereitung mit verlängerter bzw. nachhaltiger Freisetzung bzw. Abgabe einer Kombination von zwei aktiven Hauptbestandteilen, nämlich Levodopa und Carbidopa.

Stand der Technik

[0002] In dem Fall von zwei kombinierten aktiven Hauptbestandteilen ist es wünschenswert, dass bestimmte Dosierungsformen folgendes aufweisen:

- eine verlängerte Freisetzung von zwei aktiven Hauptbestandteilen innerhalb einer Zeitdauer von mehreren Stunden und mit identischen Freisetzungsprofilen für die zwei Substanzen;
- eine Stabilität der Zubereitung über die Zeit, beispielsweise innerhalb einer Zeitdauer von mindestens 6 Monaten unter beschleunigten Bedingungen, wie sie in den europäischen und amerikanischen Arzneimittelbüchern beschrieben sind.

[0003] Dieses trifft besonders für Levodopa- und Carbidopa-Kombinationen zu. Im speziellen ist Carbidopa ein relativ instabiles bzw. zerbrechliches Molekül, und Zubereitungen, welche dieses Produkt enthalten, zeigen oftmals eine relativ schlechte Beständigkeit, insbesondere bei hoher Temperatur und hoher Luftfeuchtigkeit.

[0004] Verschiedene Zubereitungen, welche einer Levodopa-/Carbidopa-Kombination entsprechen, mit einer verlängerten Freisetzung werden in der Literatur beschrieben.

[0005] Das Dokument US-A-5,840,756 offenbart eine Matrix auf der Basis von Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und einem Carboxyvinyl-Polymer, welche unterschiedliche Mengenanteile an Levodopa und Carbidopa enthält. Diese Zubereitung wird durch direktes Verpressen der Mischung der Bestandteile erhalten. Der Nachteil solch eines Verfahrens liegt in der Schwierigkeit des Erhalts einer einheitlichen Verteilung der aktiven Hauptbestandteile während des direkten Verpressens. Diese Zubereitung weist keine gute Stabilität auf.

[0006] Das Dokument EP-A-0 253 490 offenbart eine Zubereitung von Levodopa und Carbidopa, welche einheitlich in einer polymeren Matrix, die aus einer Mischung von zwei Polymeren, wobei eines ein wasserlösliches, wie Hydroxypropyl(methyl)cellulose, und das andere ein schwachlösliches, wie Polyvinylacetat/Crotonsäure-Copolymer ist, besteht, dispergiert ist. Solch eine Zubereitung ist in erster Linie komplex (sie erfordert die Schritte des Mischens der aktiven Verbindungen mit einer wässrigen-alkoholischen Lösung der Polymere, Trocknen, Mahlen, Mischen mit dem Schmiermittel/Gleitmittel und schließlich Verpressen zu Tabletten). Zweitens gibt es keine Angabe zu der Stabilität der Zubereitung.

[0007] Bei keiner Zubereitung des Standes der Technik ist es möglich, eine parallele verlängerte Freisetzung der zwei Hauptbestandteile mit hoher Stabilität über die Zeit zu erhalten, welche gleichzeitig in ihrer Zusammensetzung und Implementierung/ Realisierung einfach ist.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine therapeutisch wirksame Menge an Levodopa und Carbidopa umfasst, dispergiert in einer hydrophilen Matrix, wobei die Zusammensetzung weiterhin eine organische Säure umfasst, wobei die hydrophile Matrix Hydroxypropylmethylcellulose umfasst.

[0009] Gemäß einer Ausführungsform ist die organische Säure ausgewählt aus Fumarsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Glutaminsäure, Malonsäure und Oxalsäure.

[0010] Gemäß einer Ausführungsform macht die organische Säure 0,2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, relativ zu dem Gewicht der Zusammensetzung, aus.

[0011] Gemäß einer Ausführungsform macht die hydrophile Matrix 10 Gew.-% bis 80 Gew.-%, relativ zu dem Gewicht der Zusammensetzung, aus.

[0012] Gemäß einer Ausführungsform umfasst die hydrophile Matrix Hydroxypropylmethylcellulose.

[0013] Gemäß einer Ausführungsform umfasst die hydrophile Matrix, als Gewichtsprozentanteil relativ zu dem Gewicht der Zusammensetzung, zwischen 5% und 40% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von ungefähr 50 cP und zwischen 5 Gew.-% und 40 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von ungefähr 3 cP.

[0014] Gemäß einer Ausführungsform umfasst die hydrophile Matrix darüber hinaus eine unlösliche Substanz.

[0015] Gemäß einer Ausführungsform ist die unlösliche Substanz mikrokristalline Cellulose.

[0016] Gemäß einer Ausführungsform liegt Levodopa in einer Menge von zwischen 50 mg und 300 mg vor.

[0017] Gemäß einer Ausführungsform liegt Carbidopa in einer Menge von zwischen 10 mg und 80 mg vor.

[0018] Gemäß einer Ausführungsform liegt die Zusammensetzung in der Form von zusammen verpressten Granulaten vor.

[0019] Die Zusammensetzung gemäß der Erfindung ist in der Behandlung der Parkinson-Krankheit nützlich.

[0020] Die Erfindung betrifft ebenso ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung, umfassend das Granulieren der verschiedenen Bestandteile und Verpressen der erhaltenen Granulate.

[0021] Gemäß einer Ausführungsform wird die Granulierung in einem Fließbett durchgeführt.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0022] Fig. 1 stellt das Auflösen als eine Funktion der Zeit der Zusammensetzung des Beispiels 1 dar.

Beschreibung der Erfindung

[0023] Die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst zusätzlich zu den aktiven Hauptbestandteilen eine hydrophile Matrix und eine organische Säure, wobei die hydrophile Matrix Hydroxypropylmethylcellulose umfasst.

[0024] Die Anmelder haben überraschend herausgefunden, dass die chemische Stabilität von Carbidopa durch Einfügen in die Zubereitung einer geringen Menge einer organischen Säure stark erhöht werden kann. Diese organische Säure ist typischerweise eine schwache organische Säure, wie Fumarsäure. Viele andere schwache organische Säuren können zur Vorbeugung bzw. Verhinderung des Abbaus von Carbidopa verwendet werden, wie beispielsweise Citronensäure, Maleinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure oder Glutaminsäure.

[0025] Die hydrophile Matrix umfasst im allgemeinen eine Gelierungssubstanz, welche Hydroxypropylmethylcellulose darstellt. Andere Gelierungskomponenten können zugesetzt werden, wie Polyvinylpyrrolidon, Poly(vinylalkohol), Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose oder Gelatine, oder eine Mischung davon.

[0026] Mischungen von zwei unterschiedlichen Graden von Hydroxypropylmethylcellulose, insbesondere mit verschiedenen Viskositäten (die Viskosität wird bei 2% und bei 20°C gemessen), sind geeignet.

[0027] Die hydrophile Matrix kann ebenso eine Substanz umfassen, welche im allgemeinen eine unlösliche Substanz, wie mikrokristalline Cellulose, darstellt. Andere unlösliche Verbindungen können verwendet werden.

[0028] Die Menge dieser vorliegenden unlöslichen Substanz liegt im allgemeinen in einem unlöslichen Substanz:Gelierungssubstanz-Gewichtsverhältnis von zwischen 15:100 und 50:100 und beträgt vorzugsweise 1:3.

[0029] Anderen konventionelle Hilfsmittel/Bindemittel können verwendet werden.

[0030] Die Erfindung liegt im allgemeinen in der Form einer Tablette vor. Diese Tablette wird insbesondere durch Verpressen von Granulaten erhalten. Diese Granulate werden vorteilhafterweise durch Granulieren der konstituierenden Hauptbestandteile, beispielsweise gemäß einem Verfahren in einem Fließ(luft)bett, gefolgt von Verpressen, erhalten.

[0031] Dieses Granulierungsverfahren in einem Fließbett ist ein herkömmliches Verfahren und dem Fachmann daher bekannt. Gemäß dem herkömmlichen Stand der Technik wird ein Pulver oder eine Mischung von Pulvern (aktive Hauptbestandteile + Hilfs-/Trägerstoffe bzw. Bindemittel) in Suspension in die Form eines Fließbetts in einen Granulator gegeben, und eine Lösung, enthaltend ein Bindemittel und wahlweise ein Tensid, wird auf dieses Bett unter Bildung der Granulate gesprüht. Diese Granulierungstechnik in einem Fließbett wird insbesondere in beispielsweise "Die Tablette" von Ritschel, Herausgeber Cantor Aulendorf, Seiten 211–212, offenbart.

[0032] Die erhaltenen Granulate werden anschließend mit einem in einem Anteil im allgemeinen von zwischen 0,1 Gew.-% bis 5 Gew.-% vorliegenden Schmiermittel bzw. Gleitmittel, wie beispielsweise Magnesiumstearat, Natriumstearyl fumarat, Glycerylbehenat oder irgendein anderes Schmiermittel, welches dem Fachmann im Stand der Technik bekannt ist und beispielsweise in Banker GS, Rhodes CT: Modern Pharmaceuticals (1996) ISBN 0-8247-9371-4 offenbart ist, gemischt. Um den Fluss der Mischung in die/in der Presse zu verbessern, kann ebenso ein Fließregulator zu der Zubereitung im allgemeinen in einem Anteil von zwischen 0,1 Gew.-% bis 4 Gew.-% zugesetzt werden. Solch eine Substanz kann beispielsweise Talk, modifizierte oder unmodifizierte Stärke, oder vorzugsweise kolloidales Silica, wie Aerosil® 200, hergestellt von Degussa, sein.

[0033] Die konventionellen Techniken der direkten Verpressung, welche im Stand der Technik verwendet werden, können ebenso eingesetzt werden, obwohl diese weniger bevorzugt sind.

[0034] Die so erhaltenen Tabletten sind zur Behandlung der Parkinson-Krankheit nützlich. Sie bieten ebenso den Vorteil der Vermeidung des Phänomens des "wearing -off and on-off", welches herkömmlich mit Standardzubereitungen von Levodopa und Carbidopa, wie Sinemet® std, einhergeht.

[0035] Der Begriff "ungefähr", wie er in der Anmeldung verwendet wird, bedeutet $\pm 10\%$ des Werts.

Beispiele

Beispiel 1

[0036] Es werden Granulate der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Levodopa	200,0 mg
Carbidopa (Hydrat)	53,5 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 50 cP	60,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP	90,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon K30	15,0 mg
Fumarsäure	2,0 mg

[0037] Levodopa, Carbidopa, die mikrokristalline Cellulose und die zwei Grade der Hydroxypropylmethylcellulose werden zusammen vermischt und in ein Fließ(luft)bett (GPCG1, Glatt®) gegeben. Eine Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser wird hergestellt, und die Fumarsäure wird in dieser Lösung suspendiert. Um dieses zu gewährleisten, ist es am besten, Fumarsäure vom mikronisierten Grad zu verwenden. Die resultierende Suspension wird auf die Pulvermischung mit einer Pumprate von 15 g/min, einer Einlasslufttemperatur von ungefähr 55°C und einer Fließluft-Fließrate von 70 m³/h gesprüht. Auf diese Weise wird ein Granulat erhalten.

[0038] Das erhaltene Granulat wird mit 1 Gew.-% Natriumstearyl fumarat und 0,5 Gew.-% kolloidalem Silica (Aerosil 200) gemischt. Die Mischung wird auf einer Fette P2100-Drehpresse/Rotationsmaschine, ausgestattet mit Kolben mit einem Durchmesser von 11 mm und einem Krümmungsradius von 11 mm, zu einer Masse von 415 mg und einer Härte von 90 N verpresst. Eine annähernd identische Zubereitung, allerdings ohne Fumarsäure, wird anschließend hergestellt und zu einer Masse von 413 mg verpresst.

[0039] Studie der Zersetzung bzw. des Abbaus von Carbidopa

[0040] Wirkung der Temperatur auf die Zubereitung

[0041] Eine Tablette einer jeden der Zubereitungen wird in einem Messkolben, welcher 50 ml gereinigtes Wasser enthält, gegeben, und die Mischung wird solange gerührt, bis die aktiven Hauptbestandteile vollständig gelöst sind, und in einen Ofen bei 50°C 72 Stunden lang gegeben. Die Carbidopa-Konzentration in jeder der zwei Lösungen wird durch Hochleistungsflüssigchromatographie gemäß dem folgenden Verfahren bestimmt:

Verfahrensbedingungen

Mobile Phase: 5% Ethanol
 95% monobasisches Natriumphosphat-Monohydrat (5,2 g/l)
 pH auf 2,7 mit Orthophosphorsäure eingestellt
 Säule: NUCLEOSIL C18 5µ 250 × 4,6 mm
 Detektion: 280 nm
 Fließrate: 1,2 ml/min
 Eingespritztes Volumen: 20 µl
 Retentionszeit: Levodopa: 3,2 Minuten
 Fumarsäure: 3,9 Minuten
 Carbidopa: 5,5 Minuten
 Laufmittel: 20% 1M H₃PO₄ und 80% mobile Phase

Herstellung der Standardlösung

[0042] Es werden genau gewogene Mengen von ungefähr 200 mg der Referenz Levodopa und 53,5 mg der Referenz Carbidopa in einen 100 ml Messkolben gegeben. Sie werden mit 20 ml H₃PO₄ in einem Ultraschallbad 5 Minuten lang aufgelöst. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Kennzeichnung mit der mobilen Phase aufgefüllt. Es werden 10 ml der Lösung entnommen und auf 25 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt. Es werden einige ml der Suspension durch einen Filter filtriert (0,45 µm).

Die so erhaltenen Konzentrationen lauten ungefähr:

Levodopa	0,8 mg/ml
Carbidopa	0,214 mg/ml

Herstellung der Probenlösung

[0043] Es werden exakt gewogene Mengen des aus den gemahlenden Tabletten, welche theoretisch ungefähr 200 mg und ungefähr 53, 5 mg Carbidopa entsprechen, in einen 100 ml Messkolben gegeben. Sie werden mit 20 ml H₃PO₄ in einem Ultraschallbad 10 Minuten lang gelöst. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Markierung mit der mobilen Phase (wenn notwendig, wird der Hals des Kolbens mit Ethanol zur Beseitigung des Schaums benetzt) aufgefüllt. Es werden 10 ml der Lösung entnommen und auf 25 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt. Es werden einige ml der Suspension durch einen Filter (0,45 µm) filtriert.

Berechnung der Ergebnisse

[0044] Die Menge QI, ausgedrückt als % Levodopa, wird durch die folgende Formel angegeben:

$$QI = (A_{sam}/A_{ref}) \times (W_{ref}/W_{sam}) \times (V_{d\ sam}/V_{d\ ref}) \times (W_{th}/C) \times 100$$

worin

A_{sam} = Fläche des Peaks der Probenlösung
 A_{ref} = Fläche des Peaks der Referenzlösung
 W_{ref} = Gewicht der Referenz Levodopa
 W_{sam} = Gewicht der Probe
 V_{d sam} = Verdünnungsfaktor der Probe
 V_{d ref} = Verdünnungsfaktor der Referenz
 W_{th} = theoretisches Gewicht der Tablette
 C = Levodopa-Gehalt der Tablette

[0045] Die Menge Q_c , ausgedrückt als % von Carbidopa, wird durch die folgende Formel angegeben:

$$Q_c = (A_{sam}/A_{ref}) \times (W_{ref}/W_{sam}) \times (V_d \text{ sam}/V_d \text{ ref}) \times (W_{th}/C) \times 100$$

worin

A_{sam} = Fläche des Peaks der Probenlösung
 A_{ref} = Fläche des Peaks der Referenzlösung
 W_{ref} = Gewicht der Referenz Carbidopa
 W_{sam} = Gewicht der Probe
 $V_d \text{ sam}$ = Verdünnungsfaktor der Probe
 $V_d \text{ ref}$ = Verdünnungsfaktor der Referenz
 W_{th} = theoretisches Gewicht der Tablette
 C = Carbidopa-Gehalt der Tablette

Ergebnisse

	Zubereitung mit Fumarsäure	Kontrollzubereitung
Carbidopa (% des Eingangswerts)	69,2	29,5

[0046] Es wird ein sehr deutlicher Schutzeffekt von Fumarsäure gegenüber der Zersetzung von Carbidopa verzeichnet.

Wirkung von Licht auf die Zubereitung

[0047] Es wird eine Tablette einer jeden der Zubereitungen in einen Messkolben, welcher 50 ml gereinigtes Wasser enthält, gegeben, und die Mischung wird solange gerührt, bis die aktiven Hauptbestandteile sich vollständig gelöst haben, und wird dem Umgebungslicht im Labor 72 Stunden lang ausgesetzt. Die Carbidopa-Konzentration in jeder der zwei Lösungen wird durch Hochleistungsflüssigchromatographie gemäß dem folgenden Verfahren bestimmt:

Ergebnisse:

	Zubereitung mit Fumarsäure	Kontrollzubereitung
Carbidopa (% des Eingangswerts)	96,7	66,8

[0048] Die Lichtstabilität von Carbidopa ist gemäß der vorliegenden Erfindung ebenso deutlich verbessert.

[0049] Die Freisetzung der aktiven Hauptbestandteile durch die obige Zubereitung wird gemäß dem in der Ausgabe des in Kraft befindlichen US-Arzneimittelbuchs beschriebenen Verfahren und mit den folgenden Parametern studiert:

Lösungsmedium: 0,1 M pH 2,0 Citratpuffer
 Volumen: 1000 ml
 Wellenlänge: 280 nm
 Auflösungswerkzeug: 40 mesh-Korb
 Rührgeschwindigkeit: 100 U/min
 HPLC-Assay zur Trennung der aktiven Hauptbestandteile

[0050] Die Lösungskurve ist in **Fig. 1** angegeben.

[0051] Das erhaltene Lösungsprofil zeigt eine verlängerte Freisetzung der aktiven Hauptbestandteile innerhalb von ungefähr 5 Stunden.

Beispiel 2

[0052] Das oben angeführte Beispiel wird wiederholt, allerdings wird die Fumarsäure durch Ascorbinsäure ersetzt (diese Säuren werden in denselben Mengen verwendet). Die verwendete Zubereitung lautet wie folgt:

Levodopa	200,0 mg
Carbidopa (Hydrat)	53,5 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 50 cP	80,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP	70,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon K30	15,0 mg
Ascorbinsäure	2,0 mg

[0053] Die Stabilität von Carbidopa in den oben genannten zwei Zubereitungen wird gemäß dem vorstehend beschriebenen Protokoll mit Aussetzung gegenüber Wärme oder Licht studiert.
Ergebnisse

Wirkung von Wärme (50°C innerhalb von 72 Stunden)

	Zubereitung mit Ascorbinsäure	Kontrollzubereitung
Carbidopa (% des Eingangswerts)	58,6	29,5

Wirkung von Licht (Umgebungslicht innerhalb von 72 Stunden)

	Zubereitung mit Ascorbinsäure	Kontrollzubereitung
Carbidopa (% des Eingangswerts)	94,3	66,8

[0054] Die Stabilität wird auch noch mit Ascorbinsäure verbessert (obwohl in einem leicht geringeren Anteil relativ zu der Fumarsäure enthaltenden Zubereitung).

[0055] Die Freisetzung der aktiven Hauptbestandteile zeigt ein Profil, welches zu dem der vorangegangenen Zubereitung ähnlich ist (obwohl geringfügig langsamer, möglicherweise bedingt durch die Anwesenheit einer größeren Menge an mikrokristalliner Cellulose).

Beispiel 3

Eine Tablette mit der folgenden Zusammensetzung wird hergestellt:

Levodopa	200,0 mg
Carbidopa (Hydrat)	53,5 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 50 cP	50,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP	50,0 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2,40 mg
Fumarsäure	10,00 mg
FD&C Gelb 10	0,03 mg
FD&C Rot 3	0,03 mg
Natriumstearyl fumarat	7,3 mg

[0056] Es wird eine 300 mg Wasserlösung durch Auflösen der Hydroxypropylmethylcellulose vom 3cP-Grad hergestellt. Die Farbstoffe werden in 100 mg Wasser gelöst, und die mikronisierte Fumarsäure wird in der Lösung suspendiert. Diese zwei Lösungen werden anschließend zusammengemischt. Levodopa, Carbidopa, das kolloidale Siliciumdioxid und die Hydroxypropylmethylcellulose vom 50 cP-Grad werden zusammen vermischt und in ein Fließ(luft)bett (GPCG 1, Glatt®) gegeben. Die vorher hergestellte Lösung wird auf die Pulvermischung mit einer Pump^{rate} von 15 g/min, einer Einlasslufttemperatur von ungefähr 55°C und einer Fließluft-Fließrate von 70 m³/h gesprüht. Auf diese Weise wird ein Granulat erhalten.

[0057] Das erhaltene Granulat wird mit Natriumstearyl fumarat gemischt. Die Mischung wird auf einer Fette P2100-Drehpresse/Rotationsmaschine, wie bereits oben beschrieben, verpresst.

Beispiel 4

Beispiel 3 wird wiederholt, allerdings mit der folgenden Zusammensetzung:

Levodopa	200,0 mg
Carbidopa (Hydrat)	53,5 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 50 cP	35,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP	50,0 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2,40 mg
Fumarsäure	10,00 mg
FD&C Gelb 10	0,03 mg
FD&C Rot 3	0,03 mg
Natriumstearyl fumarat	7,0 mg

[0058] Sowohl die Zusammensetzungen des Beispiels 3 als auch des Beispiels 4 zeigen eine verbesserte Stabilität und verlängerte Freisetzung bzw. nachhaltige Abgabe.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge an Levodopa und an Carbidopa, dispergiert in einer hydrophilen Matrix, umfassend eine Gelierungssubstanz, wobei die hydrophile Matrix 10 Gew.-% bis 80 Gew.-%, relativ zu dem Gewicht der Zusammensetzung, ausmacht, wobei die Zusammensetzung weiterhin eine organische Säure umfasst und die hydrophile Matrix Hydroxypropylmethylcellulose enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die organische Säure ausgewählt ist aus Fumarsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Glutaminsäure, Malonsäure und Oxalsäure.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin die organische Säure 0,2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, relativ zu dem Gewicht der Zusammensetzung, ausmacht.
4. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die hydrophile Matrix weiterhin Polyvinylpyrrolidon, Poly(vinylalkohol), Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose oder Gelatine, oder eine Mischung davon umfasst.
5. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die hydrophile Matrix als Gew.-%, relativ zu dem Gewicht der Zusammensetzung, zwischen 5% und 40% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von ungefähr 50 cP und zwischen 5 Gew.-% und 40 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von ungefähr 3 cP umfasst.
6. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die hydrophile Matrix darüber hinaus eine unlösliche Substanz umfasst.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin die unlösliche Substanz mikrokristalline Cellulose darstellt.
8. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Levodopa in einer Menge zwischen 50 mg und 300 mg vorliegt.
9. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, worin Carbidopa in einer Menge zwischen 10 mg und 80 mg vorliegt.
10. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, welche in der Form von verpressten Granulaten vorliegt.
11. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 für die Verwendung zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.
12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, umfassend:
 - (a) Mischen einer therapeutisch wirksamen Menge an Levodopa und an Carbidopa mit einer hydrophilen Matrix;
 - (b) Granulieren der verschiedenen Komponenten aus Schritt (a); und
 - (c) Komprimieren/Verpressen der in Schritt (b) erhaltenen Granulate.
13. Verfahren nach Anspruch 12, worin die Granulierung in einem Fließbett durchgeführt wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1

