

(11) *Número de Publicação:* **PT 850050 E**

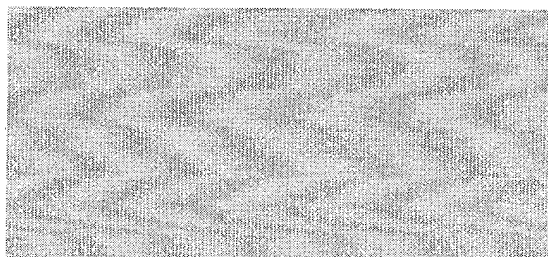
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/20 A

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito: 1996.08.16	(73) Titular(es): R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC. SUITE 260, 2030 EAST FLAMINGO ROAD PARADISE VALLEY, NV 89119 US
(30) Prioridade: 1995.08.18 GB 9517062	
(43) Data de publicação do pedido: 1998.07.01	(72) Inventor(es): EDWARD STEWART JOHNSON GB ANTHONY CLARKE GB RICHARD DAVID GREEN GB
(45) Data e BPI da concessão: 2000.09.13	(74) Mandatário(s): LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÕES ORAIS DE DISSOLUÇÃO RÁPIDA PARA AGONISTAS DE DOPAMINA

(57) *Resumo:*



Very Satisfactory

DESCRIÇÃO

" COMPOSIÇÕES ORAIS DE DISSOLUÇÃO RÁPIDA PARA AGONISTAS DE DOPAMINA "

Esta invenção relaciona-se com composições farmacêuticas, com um processo para a preparação dessas composições, com a utilização dessas composições no tratamento e/ou avaliação da doença de Parkinson e com produtos e estojos ("kits") para a administração de um agonista de dopamina e a co-administração de um agonista de dopamina e um anti-emético e/ou antagonista de opióides.

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva provocada por perda de corpos celulares de neurónios dopaminérgicos da substância nigra e degeneração de terminais nervosos no corpo estriado resultando em baixos níveis de dopamina na substância nigra e no corpo estriado. A doença de Parkinson é caracterizada por disfunção motora progressiva, crónica e os seus principais sintomas são tremores em repouso, rigidez muscular e um decréscimo na frequência de movimentos voluntários (hipocinesia) com dificuldade em parar, iniciar e virar quando em andamento. Sobrepõe-se um tremor persistente por hipertonidade de grupos de músculos opostos e o início dos movimentos torna-se crescentemente difícil e lento. Em estados avançados, os movimentos dos doentes ficam virtualmente "congelados" e os doentes são incapazes de cuidar de si próprios. Estudos mostraram que os sintomas da doença de Parkinson surgem quando o teor de dopamina no corpo estriado é reduzido para 20-40% do normal.

Uma vez que a doença de Parkinson está associada à perda de

dopamina do corpo estriado, é vulgarmente tratada com fármacos que substituem a dopamina, sendo destes o levodopa o mais vulgarmente utilizado. O levodopa é convertido por dopa descarboxilase em dopamina no cérebro e é esta dopamina que exerce um efeito terapêutico. Contudo, embora o levodopa seja bem absorvido no intestino delgado, muito dele é inactivado pela monoamina oxidase na parede do intestino. Além disso, a semi-vida do levodopa no plasma é curta e cerca de 95% do fármaco é convertido em dopamina nos tecidos periféricos, em que a dopa descarboxilase está largamente disseminada, com o resultado de que menos do que 1% penetra no cérebro. Consequentemente o levodopa tem sido administrado em doses elevadas e frequentes. Além disso, a produção de dopamina em tecidos periféricos dá origem a efeitos secundários indesejados. Em conformidade, o levodopa é normalmente administrado em combinação com outros fármacos para aumentar os efeitos do levodopa no cérebro e minimizar os seus efeitos periféricos. Em particular, o levodopa é normalmente administrado em combinação com um inibidor de dopa-decarboxilase periférica que não pode atravessar a barreira sangue-cérebro, tal como o carbidopa, que inibe a degradação de levodopa a dopamina fora do cérebro, reduzindo assim efeitos periféricos indesejados. O inibidor também assegura que uma quantidade relativamente elevada de uma dose oral de levodopa chega ao cérebro e assim permite que a dose de levodopa seja reduzida o que também reduz os efeitos secundários periféricos. Além disso, também pode ser administrado um antagonista de dopamina periférico que não penetra na barreira sangue-cérebro, tal como a domperidona, para reduzir os efeitos secundários de náuseas e vómitos do levodopa.

Para além dos efeitos secundários referidos acima, há mais efeitos secundários indesejados associados à utilização prolongada de levodopa. Em particular, muitos doentes desenvolvem movimentos coreiformes involuntários que são o resultado da activação excessiva dos receptores de dopamina. Estes movimentos normalmente afectam a face e os membros e podem tornar-se muito

graves. Esses movimentos desaparecem se a dose de levodopa for reduzida mas isto faz com que a rigidez retorne. Acresce que a margem entre o efeito benéfico e o indesejado parece tornar-se progressivamente mais estreita à medida que aumenta o período de tratamento com levodopa. O método tradicional para combater este efeito é aumentar a frequência de administração de levodopa mantendo constante a dose global. Esta abordagem reduz a deterioração de fim-de-dose e diminui a probabilidade de o doente desenvolver as discinésias que ocorrem com doses de pico elevado.

Uma complicação adicional do tratamento de longa duração com levodopa é o desenvolvimento de flutuações rápidas no estado clínico em que o doente varia subitamente entre mobilidade e imobilidade durante períodos que vão desde alguns minutos até algumas horas. Este fenómeno é conhecido como o efeito "on-off", sendo o estado "on" o estado preferido durante o qual pode ser atingido funcionamento motor quase normal e o estado "off" caracterizado por posturas distónicas durante períodos de mobilidade reduzida. Na verdade, este efeito pode produzir uma perda de mobilidade de tal modo abrupta que o doente pode parar subitamente enquanto está a andar ou ser incapaz de se levantar de uma cadeira em que se tinha sentado normalmente alguns momentos antes. Este efeito normalmente não é afectado pela manipulação da dose de levodopa e pode requerer tratamento com fármacos alternativos.

Para além dos efeitos secundários de longo prazo acima referidos do tratamento com levodopa, verificou-se que a eficácia do levodopa reduz gradualmente com o tempo até já não ser eficaz. Além disso, foi observado um aumento da incidência de melanoma maligno em doentes que recebem tratamento com levodopa e foi por isso sugerido que o tratamento com levodopa pode estar associado ao desenvolvimento de melanoma maligno. Em conformidade, a utilização de levodopa no tratamento da doença de Parkinson está longe de ser ideal.

Uma abordagem alternativa para o tratamento da doença de Parkinson é a utilização de fármacos que imitam a acção da dopamina. Esses fármacos são conhecidos colectivamente como agonistas de dopamina porque estimulam directamente os receptores de dopamina na via nigro-estriária deficitária em dopamina. Ao contrário do levodopa, os agonistas de dopamina não precisam de ser convertidos no cérebro em compostos activos. Além disso, os agonistas de dopamina são eficazes em doentes em estádios avançados da doença de Parkinson, quando o levodopa já não é eficaz porque actuam directamente sobre os receptores de dopamina e portanto não são afectados pela ausência de células nervosas produtoras de dopamina nesses doentes. Contudo, a acção desses agonistas de dopamina sobre os receptores de dopamina também provoca efeitos dopaminérgicos indesejados, tais como náuseas, vômitos e efeitos extrapiramidais, que podem ser debilitantes e alguns agonistas de dopamina, tais como a apomorfina, estão associados a efeitos secundários indesejados adicionais, especialmente quando são utilizadas doses elevadas, tais como sedação, depressão respiratória, hipotensão, bradicardia, exsudação e bocejos.

A gravidade e natureza desses efeitos secundários pode ser afectada pelo modo de administração do fármaco. Por exemplo, estudos envolvendo apomorfina investigaram uma variedade de vias para a administração deste fármaco. Contudo, a administração oral de comprimidos de apomorfina tem requerido doses elevadas para conseguir o efeito terapêutico necessário porque a apomorfina administrada por esta via sofre metabolismo pré-sistémico extenso no intestino delgado e/ou no fígado (o primeiro efeito de passagem). Além disso, estudos de longo prazo envolvendo essas formas orais foram interrompidos após 7-10 dias devido a aumentos inexplicados de azoto de ureia no sangue. A administração sublingual de comprimidos de apomorfina provocou estomatite grave por utilização prolongada com ulceração da mucosa bucal em metade dos doentes tratados. A

administração intranasal provocou bloqueamento nasal temporário, sensação de queimadura e nariz e lábios inchados e, nalguns dos doentes testados, teve de ser retirada devido ao que foi considerado ser inflamação química da mucosa nasal. Em conformidade, verificou-se que a única forma satisfatória de administração de apomorfina que evita o metabolismo elevado de primeira passagem é a administração subcutânea e, assim, a única formulação de apomorfina comercialmente disponível é um líquido para injeção subcutânea ou infusão subcutânea. Mesmo assim, a administração subcutânea não evita os efeitos secundários normais dos agonistas de dopamina, tais como náuseas e vômitos e a administração subcutânea, seja por injeção ou infusão, não é fácil de realizar, particularmente por doentes cujas funções motoras já estão diminuídas, e portanto requer o treino de doentes e pessoal de apoio. Acresce que o local de injeção tem de ser mudado cada 12 horas para minimizar os riscos de descoloração da pele e formação de nódulos. Devido a estes problemas, não é de surpreender que a utilização de agonistas de dopamina, tais como apomorfina, no tratamento da doença de Parkinson tenha estado largamente confinado ao tratamento de períodos "off" provocados pela terapêutica com levodopa apesar dos benefícios clínicos óbvios desses fármacos em relação ao levodopa.

É evidente do que foi referido acima que seria altamente desejável de um ponto de vista clínico encontrar uma forma para a administração de agonistas de dopamina, tais como apomorfina, que seja de fácil realização para o doente reduzindo assim a necessidade de supervisão da administração e que ultrapasse o metabolismo de primeira passagem no fígado.

A WO 96/13251 descreve um processo para a preparação de uma forma de dosagem oral de desintegração rápida de uma substância hidrofóbica farmaceuticamente activa e refere domperidona e mesilato de bromocriptina como exemplos dessa substância hidrofóbica farmaceuticamente activa.

De acordo com a presente invenção é portanto proporcionada uma composição farmacêutica para administração oral compreendendo um veículo e, como princípio activo, um agonista de dopamina, caracterizada por a composição se apresentar numa forma de dosagem de dispersão rápida concebida para libertar rapidamente o princípio activo na cavidade oral, com a condição de que o antagonista de dopamina não é mesilato de bromocriptina.

Verificou-se que essas formas de dosagem de dispersão rápida promovem a absorção pré-gástrica do princípio activo, isto é, a absorção do princípio activo na parte do canal alimentar anterior ao estômago. O termo "absorção pré-gástrica" inclui por isso a absorção bucal, sublingual, orofaríngea e esofágica. Os agonistas de dopamina absorvidos por essa absorção pré-gástrica passam directamente para o sistema circulatório sistémico evitando assim o metabolismo de primeira passagem no fígado. Em conformidade, também pode ser aumentada a biodisponibilidade dos agonistas de dopamina absorvidos deste modo. Isto significa que a dose desses agonistas de dopamina pode ser reduzida ao mesmo tempo que ainda produz os efeitos benéficos desejados e este decréscimo na dose resultará numa correspondente redução de efeitos secundários indesejados.

Além disso, estudos clínicos mostraram que 23-52% dos doentes com doença de Parkinson têm dificuldades em engolir e muitos desses doentes tendem a babar-se. Em conformidade, essas formas de dosagem de dispersão rápida têm a vantagem adicional de se desintegrarem rapidamente na boca minimizando assim os problemas acima referidos uma vez que não serão co-administrados grandes volumes de água. Prevê-se portanto que essas formas de dosagem de dispersão rápida serão mais fáceis de tomar pelos os doentes e mais fáceis de administrar pelo pessoal de apoio.

-7- *Very Satisfactory*

Um exemplo de uma forma de dosagem de dispersão rápida está descrita na Patente U.S. Nº 4855326 em que um veículo fiável a quente, tal como açúcar, é combinado com um princípio activo e a mistura resultante é passada à fiação numa preparação em "algodão-doce". O produto "algodão-doce" fiado é então comprimido numa forma de dosagem altamente porosa, de dispersão rápida.

A Patente U.S. Nº 5120549 descreve um sistema de matriz de dispersão rápida que é preparado primeiramente por solidificação de um sistema formador de matriz disperso num primeiro solvente e subsequentemente fazendo contactar a matriz solidificada com um segundo solvente que é substancialmente miscível com o primeiro solvente a uma temperatura inferior ao ponto de solidificação do primeiro solvente, sendo os elementos formadores de matriz e o princípio activo substancialmente insolúveis no segundo solvente, com o que o primeiro solvente é substancialmente removido resultando numa matriz de dispersão rápida.

A Patente U.S. Nº 5079018 descreve uma forma de dosagem de dispersão rápida que compreende um esqueleto estrutural poroso de um gel hidratável, solúvel em água ou de um material formador de espuma que foi hidratado com água, tornado rígido no estado hidratado com um agente de rigidez e desidratado com um solvente orgânico líquido a uma temperatura de cerca de 0°C ou inferior para deixar espaços no lugar do líquido de hidratação.

O Pedido Internacional Publicado Nº WO 93/12769 (PCT/JP93/01631) descreve formas de dosagem de dispersão rápida de densidade muito baixa formadas por gelificação, com agar, de sistemas aquosos contendo elementos formadores de matriz e princípio activo, e depois por remoção da água por ar forçado ou secagem sob vácuo.

A Patente U.S. Nº 5298261 descreve formas de dosagem de dispersão rápida que compreendem uma rede de matriz parcialmente colapsada que foi seca sob vácuo acima da temperatura de colapso da matriz. Contudo, a matriz é preferencialmente pelo menos parcialmente seca abaixo do ponto de congelação de equilíbrio da matriz.

O Pedido Internacional Publicado Nº WO 91/04757 (PCT/US90/05206) descreve formas de dosagem de dispersão rápida que contêm um agente desintegrante efervescente concebido para efervescer em contacto com saliva para proporcionar desintegração rápida da forma de dosagem e dispersão do princípio activo na cavidade oral.

O termo "forma de dosagem de dispersão rápida" abrange portanto todos os tipos de formas de dosagem descritos nos parágrafos anteriores. Contudo, é particularmente preferido que a forma de dosagem de dispersão rápida seja do tipo descrito na Patente U.K. Nº 1548022, isto é, uma forma de dosagem de dispersão rápida sólida compreendendo uma rede do princípio activo e de um veículo solúvel em água ou dispersável em água que é inerte em relação ao princípio activo, tendo a rede sido obtida por sublimação de solvente de uma composição no estado sólido, compreendendo essa composição o princípio activo e uma solução do veículo num solvente.

É preferido que a composição da invenção se desintegre em 1 até 60 segundos, mais preferencialmente 1 até 30 segundos, especialmente 1 até 10 segundos e particularmente 2 até 8 segundos, depois de ser colocada na cavidade oral.

No caso da forma de dosagem de dispersão rápida preferida descrita acima, a composição preferencialmente conterá, para além do princípio activo,

agentes formadores de matriz e componentes secundários. Os agentes formadores de matriz adequados para utilização na presente invenção incluem materiais derivados de proteínas animais ou vegetais, tais como gelatinas, dextrinas e proteínas de soja, trigo e sementes de psílio; gomas tais como acácia, guar, agar, e xantana; polissacáridos; alginatos; carboximetilceluloses; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tais como polivinilpirrolidona; e complexos de polipéptidos/proteínas ou polissacáridos tais como complexos de gelatina-acácia.

Outros agentes formadores de matriz adequados para utilização na presente invenção incluem açúcares tais como manitol, dextrose, lactose, galactose e trealose; açúcares cíclicos tais como ciclodextrina; sais inorgânicos tais como fosfato de sódio, cloreto de sódio e silicatos de alumínio; e amino ácidos com desde 2 até 12 átomos de carbono tais como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-gutâmico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina e L-fenilalanina.

Um ou mais agentes formadores de matriz podem ser incorporados na solução ou suspensão antes da solidificação. Para além do agente formador de matriz pode estar presente um tensoactivo ou pode ser excluído um tensoactivo. Para além de formar a matriz, o agente formador de matriz pode auxiliar a manter a dispersão de qualquer princípio activo no seio da solução ou suspensão. Isto é particularmente útil no caso de princípios activos que não são suficientemente solúveis em água e têm, portanto, de ser suspensos em vez de dissolvidos.

Também podem ser incorporados na composição componentes secundários tais como conservantes, anti-oxidantes, tensoactivos, intensificadores de viscosidade, agentes corantes, agentes aromatizantes, modificadores de pH, edulcorantes ou agentes para mascarar o sabor. Agentes corantes adequados incluem óxidos de ferro vermelho, negro e amarelo e corantes FD & C tais como FD & C azul N° 2 e FD & C vermelho N° 40 disponíveis de Ellis & Everard. Agentes

aromatizantes adequados incluem aromas de hortelã-pimenta, framboesa, alcaçuz, laranja, limão, toranja, caramelo, baunilha, cereja e uva e suas combinações. Modificadores de pH adequados incluem ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorídrico e ácido maleico. Edulcorantes adequados incluem aspartamo, acesulfame K e taumatina. Agentes adequados para mascarar o sabor incluem bicarbonato de sódio, resinas de permuta iónica, compostos de inclusão em ciclodextrinas, adsorvatos ou substâncias activas microencapsuladas.

É preferido que o agonista de dopamina seja seleccionado de 5,6,6a,7-tetrahydro-6-metil-4H-dibenzo[de,g]quinolino-10,11-diol (apomorfina), 5,6,6a,7-tetrahydro-6-propil-4H-dibenzo-[de,g]quinolino-10,11-diol (N-propilnoraporfina), (5' α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotamano-3',6',18-triona (bromocriptina), 1-[(6-alilergonin-8 β -il)carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilureia (cabergolina), N'-[(8 α)-9,10-didesidro-6-metilerogolin-8-il]-N,N-dietilureia (lisurido), éster fenil metílico do ácido [[(8 β)-1,6-dimetilergolin-8-il]metil]-carbâmico (metergolina), (4aR)-trans-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-4-propil-2H-naft[1,2-b]-1,4-oxazin-9-ol (naxagolido), 8-[(metiltio)metil]-6-propil-ergolina (pergolido), 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-piperazinil]pirimidina (piribedil), 4-[2-(dipropilamino)etil]indolin-2-ona (ropinirole), N,N-dietil-N'-[(8 α)-6-metilergolin-8-il]ureia (terguride) e ($\pm$)-N,N-dietil-N'-[(3R,4aR*,10aS*)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-6-hidroxi-1-propilbenzo[g]quinolin-3-il]sulfamida (quinagolido) seus sais e suas misturas. Mais preferencialmente, o agonista de dopamina é apomorfina ou um sal, preferencialmente um sal de adição de ácido, especialmente o sal cloridrato.

Também é preferido que o agonista de dopamina esteja presente na composição numa quantidade desde 0,05 até 100 mg, preferencialmente desde 0,05 até 20 mg.

A quantidade exacta de princípio activo dependerá do agonista de

dopamina escolhido. Preferencialmente as gamas de dose diária para os agonistas de dopamina referidos acima são como se segue:

Apomorfina	1-150 mg,	mais preferencialmente 10-60 mg
N-Propilnoraporfina	1-150 mg,	mais preferencialmente 10-60 mg
Bromocriptina	0,5-100 mg,	mais preferencialmente 0,5-10 mg
Cabergolina	0,05-2 mg,	mais preferencialmente 0,2-0,6 mg
Lisurido	0,05-5 mg,	mais preferencialmente 0,05-1 mg
Metergolina	4-20 mg,	mais preferencialmente 4-8 mg
Naxagolido	0,1-10 mg,	mais preferencialmente 0,1-5 mg
Pergolido	0,05-10 mg,	mais preferencialmente 0,05-1 mg
Piribedil	1-20 mg,	mais preferencialmente 3-20 mg
Ropinirole	0,25-20 mg,	mais preferencialmente 2-10 mg
Terguride	1,0-10 mg,	mais preferencialmente 3-6 mg
Quinagolido	0,1-5 mg,	mais preferencialmente 0,1-1 mg

Quando é necessária uma dose diária elevada, esta pode ser administrada em várias unidades de dose menor.

Tal como referido acima, os agonistas de dopamina produzem efeitos secundários tais como náuseas e vômitos. É portanto preferido que a composição da invenção seja administrada em conjunção com um anti-emético. O anti-emético pode ser convenientemente administrado na mesma composição que o agonista de dopamina. Num aspecto preferido, a composição da invenção tal como definida acima inclui portanto um anti-emético. Alternativamente, o anti-emético pode ser administrado separadamente do agonista de dopamina por qualquer das vias usuais de administração oral ou parentérica, por exemplo, por comprimidos, cápsulas, suspensões, supositórios, infusões, injeções, etc. numa altura adequada que pode ser antes, após ou simultaneamente com a administração do agonista de dopamina. É

particularmente preferido que o anti-emético seja formulado numa forma de dosagem de administração rápida do tipo descrito acima uma vez que se crê que essa forma de dosagem de administração rápida do anti-emético teria muitas das vantagens associadas a essas formulações, tais como biodisponibilidade acrescida, redução de dose, facilidade de administração etc. tal como descrito acima, embora as vantagens exactas observadas dependem da natureza do anti-emético escolhido.

É preferido que o anti-emético esteja presente na composição numa quantidades desde 1 até 120 mg, mais preferencialmente 1-60 mg. Contudo, a quantidade exacta de anti-emético a ser administrada ao doente dependerá do anti-emético que é seleccionado. Anti-eméticos adequados incluem antagonistas de dopamina periféricos, tais como 5-cloro-1-[1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (domperidona) e seus sais, e antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃), tais como endo-1-metil-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazole-3-carboxamida (granisetron), 1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona (ondansetron) e 3-carboxilato de 1 α H,5 α H-tropan-3 α -ilo (tropisetron) e seus sais. Destes, é especialmente preferida a domperidona.

As gamas de doses diárias preferidas para os anti-eméticos referidos acima são como se segue:

Domperidona	20-120 mg,	mais preferencialmente 30-60 mg
Granisetron	1-10 mg,	mais preferencialmente 1-3 mg
Ondansetron	4-32 mg,	mais preferencialmente 4-8 mg
Tropisetron	1-10 mg,	mais preferencialmente 1-5 mg

Quando é necessária uma dose diária elevada, esta pode ser administrada em várias unidades de dose menor.

A apomorfina é um alcalóide do ópio. Assim, tal como referido acima, quando se selecciona a apomorfina ou outro alcalóide do ópio ou derivado sintético como o agonista de dopamina, serão produzidos efeitos secundários adicionais, tais como sedação, depressão respiratória, hipotensão, bradicardia, sudção e bocejos, para além das náuseas e vómitos. Contudo, verificou-se que todos estes efeitos secundários podem ser tratados por administração de um antagonista de opióides em conjunção com o agonista de dopamina opióide. O antagonista de opióides pode ser convenientemente administrado na mesma composição que o agonista de dopamina. Assim, noutro aspecto preferido, a composição da invenção tal como definida acima inclui adicionalmente um antagonista de opióides. Essa composição também pode incluir um anti-emético para além do agonista de dopamina e antagonista de opióides embora isso não seja essencial uma vez que o antagonista de opióides também contrarie alguns dos efeitos eméticos do agonista de dopamina. Alternativamente, o antagonista de opióides pode ser administrado separadamente do agonista de dopamina por qualquer das vias de administração oral ou parentérica correntes numa altura adequada que pode ser antes, depois ou simultaneamente com a administração do agonista de dopamina. É particularmente preferido que o antagonista de opióides seja formulado numa forma de dosagem de dispersão rápida do tipo descrito acima uma vez que se considera que essa forma de dosagem de dispersão rápida do antagonista de opióides apresentaria muitas das vantagens associadas a essas formulações, tais como biodisponibilidade acrescida, redução da dose, facilidade de administração etc. tal como descrito acima, embora as vantagens exactas observadas vão depender da natureza do antagonista de opióides escolhido.

É preferido que o antagonista de opióides esteja presente na composição numa quantidade desde 0,5 até 100 mg, mais preferencialmente 0,5 até 50 mg. Contudo, a quantidade exacta de antagonista de opióides a ser administrada ao doente dependerá do do antagonista de opióides que é seleccionado. Antagonistas de opióides adequados incluem 4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-(2-propenil)morfinan-6-ona (naxolona) e 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona (nal-

trexona) e seus sais, particularmente sais de adição de ácido e, especialmente, o cloridrato. A gama de doses diárias preferida para a naxolona é de 0,25-10 mg, mais preferencialmente 0,5-2 mg, e para a naltrexona é de 10-100 mg, mais preferencialmente 25-50 mg. Quando é necessária uma dose diária elevada esta pode ser administrada em várias unidades de dose menor.

De acordo com outro aspecto da invenção é proporcionado um processo para a preparação de qualquer das composições farmacêuticas tal como descritas acima que compreende a associação de um veículo com o princípio activo e/ou o anti-emético e/ou o antagonista de opióides.

Um agonista de dopamina pode ser administrado a um doente por introdução de uma composição tal como anteriormente definida na cavidade oral do doente.

Tal como referido acima, a composição da invenção pode ser utilizada para combater os efeitos da doença de Parkinson. Em conformidade, a invenção também proporciona uma composição tal como anteriormente definida para utilização no tratamento da doença de Parkinson. A doença de Parkinson pode ser tratada por introdução de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição tal como anteriormente definida na cavidade oral de um doente.

Além disso, os agonistas de dopamina, especialmente a apomorfina, podem ser utilizados para prever a resposta provável a levodopa em doentes com doença de Parkinson. Em conformidade, a invenção proporciona adicionalmente uma composição tal como anteriormente definida para utilização na avaliação da doença de Parkinson. A doença de Parkinson pode ser avaliada por introdução de uma quantidade seleccionada de uma composição tal como definida anteriormente na cavidade oral de um doente e determinação do efeito clínico da composição sobre o doente.

Noutro aspecto, a invenção proporciona a utilização de uma composição tal como definida anteriormente para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou avaliação da doença de Parkinson.

Tal como referido anteriormente, prevê-se que o agonista de dopamina possa ser administrado em conjunção com um anti-emético e/ou um antagonista de opióides, se apropriado, mas que o anti-emético e/ou antagonista de opióides possa ser administrado por uma diversidade de vias e os elementos individuais possam ser administrados numa diversidade de sequências. De acordo com outro aspecto da invenção é portanto proporcionado um "estojo ("kit")" para a co-administração de uma composição contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida e um anti-emético e/ou um antagonista de opióides. Por exemplo, o "estojo ("kit")" pode compreender pelo menos uma forma de dosagem unitária de dispersão rápida de um agonista de dopamina de acordo com a invenção, pelo menos uma forma de dosagem unitária de um anti-emético e, se o agonista de dopamina for um alcalóide do ópio, pelo menos uma forma de dosagem unitária de um antagonista de opióides conjuntamente com instruções para a administração das formas de dosagem unitárias. Numa forma preferida do "estojo ("kit")", o anti-emético destina-se a ser administrado antes da administração do agonista de dopamina. Para facilidade de administração, é adicionalmente preferido que o anti-emético e o antagonista de opióides, se estiverem presentes, sejam fornecidos na forma de formas de dosagem de dispersão rápida do tipo anteriormente definido. Em conformidade, o "estojo ("kit")" pode compreender uma combinação de formas de dosagem de dispersão rápida tal como anteriormente definidas, preferencialmente com instruções quanto à sequência de administração. Numa forma particularmente preferida, o "estojo ("kit")" pode compreender uma embalagem "blister" contendo formas de dosagem unitárias identificadas de composições tais como definidas anteriormente. Preferencialmente, a sequência de administração das formas de dosagem unitárias identificadas está marcada na embalagem "blister". Um "estojo ("kit")"

particularmente preferido compreende formas de dosagem de dispersão rápida contendo apomorfina e domperidona e/ou naloxona.

Um agonista de dopamina e um anti-emético e/ou um antagonista de opióides pode ser co-administrado a um doente por introdução da composição contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida na cavidade oral do doente e administrando um anti-emético e/ou um antagonista de opióides ao doente ou oralmente ou parentericamente. É preferido que o anti-emético e o antagonista de opióides, se estiverem presentes, também sejam fornecidos na forma de formas de dosagem de dispersão rápida do tipo anteriormente definido, quer separadamente quer em combinação com o agonista de dopamina, que também podem ser introduzidas na cavidade oral do doente.

A invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1

Preparação de uma forma de dosagem de dispersão rápida de apomorfina

(a) Preparação de uma dispersão de cloridrato de apomorfina 2,0%

Dispersou-se gelatina (729 g) e manitol (594 g) numa porção de água purificada (16 kg) por mistura íntima na cuba de um misturador de vácuo. A mistura foi então aquecida a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e homogeneizada durante dez minutos. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente ($20\text{-}24^{\circ}\text{C}$). Quando arrefecida adicionou-se o cloridrato de apomorfina (360 g). A mistura foi homogeneizada para assegurar a dissolução do fármaco. Adicionou-se ácido cítrico (166,32 g) gradualmente com agitação, para ajustar o pH da solução para 3,0. A água restante (87,68 g) foi adicionada ao misturador e a mistura total foi homgeneizada para assegurar que a dissolução era completa.

Um Salto Unico

(b) Preparação de unidades de 10 mg de cloridrato de apomorfina

500 mg de dispersão de cloridrato de apomorfina 2,0% formada em (a) acima foram doseados em cada uma de uma série de bolsas "blister" pré-formadas tendo um diâmetro de bolsa de 16 mm. O laminado dos "blisters" compreendia PVC de 200 µm revestido com 40 g por metro quadrado de PVdC. O produto foi imediatamente congelado num túnel de congelação com azoto líquido. O produto congelado foi então armazenado abaixo de -20°C durante um mínimo de 12 horas antes de ser liofilizado num liofilizador utilizando uma temperatura de secagem de +10°C e uma pressão da câmara de 0,5 mbar. As unidades liofilizadas foram então inspeccionadas quanto à presença de defeitos críticos e o restante do lote foi selado com revestimento de folha de alumínio consistindo num laminado de papel/folha (alumínio de 20 µm). Cada "blister" foi então codificado com um número de lote e embalado numa saqueta pré-formada por colocação do "blister" na saqueta e selagem completa da extremidade aberta da saqueta. Cada saqueta foi então marcada com o nome do produto, número de lote, data de fabrico e nome do fornecedor.

Cada unidade de dosagem tinha a seguinte composição:

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	446,880	89,4
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	2,0
Gelatina EP/USNF	22,000	4,4
Manitol EP/USP	16,500	3,3
Ácido Cítrico EP/USP	4,620	0,9
	500,000	100,00

* Significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 2

Estudo farmacocinético comparativo

O objectivo deste estudo foi comparar a biodisponibilidade do cloridrato de apomorfina após a administração pela via oral de uma forma de dosagem de dispersão rápida preparada pelo método do Exemplo 1 (Exemplo 1) e a administração de uma formulação injectável disponível comercialmente por via subcutânea (subcutânea) a 12 voluntários saudáveis. O estudo foi um estudo farmacocinético aberto, randomizado, comparativo, cruzado com 5 vias.

Devido às propriedades eméticas da apomorfina, os indivíduos foram pré-tratados com o anti-emético domperidona. Após 2 dias de pré-tratamento com domperidona, os indivíduos foram randomizados para receber os seguintes tratamentos com apomorfina ao longo de 5 dias consecutivos:

5 mg de Apomorfina (meia unidade do Exemplo 1)

10 mg de Apomorfina (uma unidade do Exemplo 1)

20 mg de Apomorfina (duas unidades do Exemplo 1 administradas simultaneamente)

Injecção subcutânea (Britaject) de 2,5 mg de apomorfina na parede abdominal

10 mg de Apomorfina (uma unidade do Exemplo 1) seguidos 5 minutos mais tarde por mais 10 mg de Apomorfina (uma unidade do Exemplo 1).

Foram recolhidas amostras de sangue para análise farmacocinética pré-dose e a intervalos de 6 horas após cada dose de apomorfina.

A avaliação da biodisponibilidade da apomorfina foi efectuada utilizando o parâmetro farmacocinético AUC (área sob a curva concentração-tempo de apomorfina plasmática).

As doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg do Exemplo 1 produziram aumento dependente da dose na biodisponibilidade tal como avaliado por AUC (ver Tabela I). Além disso, a administração de duas doses de 10 mg separadas por 5 minutos resultou num aumento de biodisponibilidade em relação à biodisponibilidade da dose de 20 mg administrada de uma só vez (Ver Fig. 1).

Tabela I

Biodisponibilidade de apomorfina administrada oralmente como Exemplo 1 (5 mg até 20 mg), como duas doses de 10 mg separadas por 5 minutos e como uma injeção subcutânea de 2,5 mg. (Valores médios).

<u>Grupo de dosagem</u>	<u>AUC</u>
2,5 mg subcutâneos	831,0
5 mg (Exemplo 1)	337,6
10 mg (Exemplo 1)	504,8
20 mg (Exemplo 1)	690,1
2 x 10 mg (Exemplo 1)	908,6

No Exemplo 2 mostrou-se que absorção global de apomorfina, quando administrada numa forma de dosagem de desintegração rápida, aumentava quando a dose de 20 mg era administrada como duas unidades de 10 mg com 5 minutos de intervalo em vez de numa toma de duas unidades de 10 mg simultaneamente. Crê-se que a absorção acrescida observada pode ser devida ao efeito da formulação do pH da saliva na boca, em que o fármaco se tem de dissolver antes de poder ser absorvido pré-gastricamente.

A apomorfina é um fármaco básico que se sabe exibir estabilidade

química óptima num ambiente ácido. Consequentemente as formulações de apomorfina normalmente incluem excipientes tais como ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maleico para maximizar a estabilidade química. Esperar-se-ia que estes excipientes provocassem uma queda no pH salivar que pode afectar a absorção do fármaco. Este efeito é surpreendentemente minimizado por administração da dose ao longo de um período de tempo.

Em conformidade com outro aspecto da invenção é portanto porporcionado um produto farmacêutico compreendendo uma dose terapêutica de uma composição farmacêutica contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida em que a dose terapêutica da composição está dividida em pelo menos duas porções e o produto farmacêutico compreende adicionalmente instruções para administrar as referidas pelo menos duas porções sequencialmente com um período de tempo especificado entre a administração de cada porção.

Um produto farmacêutico compreendendo uma dose terapêutica de uma composição farmacêutica contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida em que a referida dose terapêutica da composição está dividida em pelo menos duas porções pode ser administrado a um doente por introdução de pelos menos duas porções sequencialmente na cavidade oral do doente com um período de tempo especificado entre a administração de cada porção.

Preferencialmente, o período de tempo especificado entre a administração de cada porção é desde 2 até 15 minutos, mais preferencialmente desde 5 até 10 minutos. Também é preferido que as instruções para a administração das pelo menos duas porções estejam marcadas numa embalagem contendo as porções. Mais preferencialmente, as pelo menos duas porções estão contidas numa embalagem "blister" e as instruções estão preferencialmente inscritas na embalagem "blister".

Num aspecto adicional, a invenção proporciona um "estojo ("kit")" para a administração de uma composição contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida que compreende pelo menos uma primeira e uma segunda formas de dosagem unitárias identificadas da composição e instruções especificando uma sequência de períodos de tempo para a administração sequencial das pelo menos primeira e segunda formas de dosagem unitárias identificadas.

Uma composição contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida que compreende pelo menos uma primeira e uma segunda formas de dosagem unitárias identificadas da composição pode ser administrada a um doente por introdução sequencialmente das referidas pelo menos primeira e segunda formas de dosagem unitárias identificadas na cavidade oral de um doente de acordo com uma sequência de tempo especificada.

É preferido que a sequência de tempo seja tal que seja requerido que decorra um período desde 2 até 15 minutos, mais preferencialmente desde 5 até 10 minutos, entre a administração da primeira e segunda formas de dosagem unitárias identificadas. Preferencialmente, as instruções especificando a sequência de tempo para a administração sequencial das pelo menos primeira e segunda formas de dosagem unitárias identificadas estão inscritas numa embalagem contendo as formas de dosagem unitárias identificadas. É particularmente preferido que as formas de dosagem unitárias identificadas estejam contidas numa embalagem "blister". Preferencialmente, as instruções estão inscritas na embalagem "blister".

É especialmente preferido que o agonista de dopamina utilizado no produto farmacêutico ou "estojo ("kit")" tal como anteriormente definidos seja

apomorfina, N-propilnoraporfina ou seus sais. Preferencialmente, cada porção ou forma de dosagem unitária identificada contém desde 2,5 até 20 mg, mais preferencialmente desde 5 até 15 mg e especialmente 10 mg, de apomorfina ou um seu sal.

Um aspecto adicional desta descoberta de que a absorção de apomorfina pode ser aumentada pela administração da dose ao longo de um período de tempo é que o pH da saliva pode ser mantido dentro da gama fisiológica normal na altura da toma da formulação de apomorfina pela co-administração de uma formulação de antácido. Esta pode ser ou uma formulação especialmente preparada ou um comprimido ou formulação líquida disponíveis comercialmente tais como Rennie™, Settlers™, Bisodol™, Aludrox™, Asilone™ ou Remegel™. O antácido reagiria directamente com o excipiente ácido e impediria o abaixamento do pH da saliva que se crê reduzir a absorção global da apomorfina pela região pré-gástrica do tracto gastrointestinal.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é portanto proporcionado um produto farmacêutico ou "estojo ("kit")" tal como definidos anteriormente que inclui adicionalmente um antácido.

Um antácido pode ser introduzido na cavidade oral de um doente como um passo adicional num método de administração de um agonista de dopamina, num produto farmacêutico ou formas de dosagem unitárias identificadas contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definidas, num método para co-administração de um agonista de dopamina e um anti-emético e/ou um antagonista de opióides tal como anteriormente definido e num método para o tratamento e/ou avaliação da doença de Parkinson tal como definido anteriormente.

O antácido pode ser administrado imediatamente antes ou após ou simultaneamente com a administração do agonista de dopamina.

Também é proporcionada a utilização de um antácido para o fabrico de um medicamento para utilização na intensificação da absorção pré-gástrica do princípio activo de uma composição contendo um agonista de dopamina tal como anteriormente definida.

Exemplo 3

Estudo de Absorção Pré-gástrica

O objectivo deste estudo foi comparar a biodisponibilidade de 10 mg cloridrato de apomorfina após a administração pela via oral como uma forma de dosagem de dispersão rápida (Exemplo 1) colocada na boca e deixada dispersar e quando encapsulada numa cápsula de gelatina dura e engolida inteira. O estudo foi um estudo farmacocinético aberto, randomizado, comparativo, cruzado com 2 vias com 6 voluntários.

Devido às propriedades eméticas da apomorfina, os indivíduos foram pré-tratados com o anti-emético domperidona. Após 2 dias de pré-tratamento com domperidona, os indivíduos foram randomizados para receber os seguintes tratamentos com apomorfina ao longo de 2 dias consecutivos:

10 mg de Apomorfina (Exemplo 1)

10 mg de Apomorfina encapsulada numa cápsula de gelatina dura.

Foram recolhidas amostras de sangue para análise farmacocinética pré-dose e a intervalos de 6 horas após cada dose de apomorfina.

A avaliação da biodisponibilidade da apomorfina foi efectuada utilizando o parâmetro farmacocinético AUC.

As doses de 10 mg (Exemplo 1) produziram um perfil plasmático semelhante ao observado no Exemplo 2 (ver Fig. 2). Contudo, a mesma formulação quando administrada encapsulada numa cápsula de gelatina dura produziu um perfil plasmático significativamente reduzido. Isto foi claramente observado no parâmetro farmacocinético AUC, que indicou uma absorção significativamente reduzida no grupo encapsulado (Tabela II).

Estes resultados apoiam o conceito de que a apomorfina é absorvida pré-gastricamente a partir das formas de dosagem de dispersão rápida do Exemplo 1 quando colocadas na boca uma vez que, quando a mesma formulação foi encapsulada (o que impediria a absorção pré-gástrica), a quantidade de apomorfina detectada no plasma era significativamente reduzida.

Tabela II

Biodisponibilidade de apomorfina administrada oralmente na forma do Exemplo 1 (10 mg) e 10 mg encapsulados numa cápsula de gelatina dura (valores médios).

<u>Grupo de dosagem</u>	<u>AUC</u>
10 mg (Exemplo 1)	402,2
10 mg numa cápsula de gelatina dura	92,3

Os exemplos seguintes exemplificam adicionalmente formulações que podem ser preparadas utilizando o processo descrito no Exemplo 1:

Exemplo 4

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	438,500	87,70
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	2,00
Gelatina EP/USNF	25,000	5,00
Manitol EP/USP	20,000	4,00
Ácido Cítrico EP/USP	1,500	0,30
Aspartamo EP/USNF	2,500	0,50
Aroma de Hortelã-Pimenta	2,500	0,50
Total	500,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 5

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	215,000	86,00
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	4,00
Gelatina EP/USNF	11,500	4,60
Manitol EP/USP	10,000	4,00
Ácido Cítrico EP/USP	1,500	0,60
Aspartamo EP/USNF	2,000	0,80
Total	250,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 6

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	441,000	88,20
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	2,00
Gelatina EP/USNF	25,000	5,00
Manitol EP/USP	20,000	4,00
Ácido Cítrico EP/USP	1,500	0,30
Aspartamo EP/USNF	2,500	0,50
Total	500,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 7

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	425,000	85,00
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	2,00
Domperidona	20,000	4,00
Gelatina EP/USNF	20,000	4,00
Manitol EP/USP	15,000	3,00
Glicina USP	5,000	1,00
Aspartamo EP/USNF	2,500	0,50
Aroma de Hortelã-Pimenta	2,500	0,50
Total	500,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 8

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	138,2500	92,1667
Maleato de Lisuride	0,2000	0,1333
Gelatina EP/USNF	6,0000	4,0000
Manitol EP/USP	4,5000	3,0000
Aspartamo EP/USNF	0,3000	0,2000
Aroma de Cereja	0,7500	0,5000
Total	150,0000	100,0000

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 9

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	138,9500	92,6333
Mesilato de Pergolido	0,2500	0,1667
Gelatina EP/USNF	6,0000	4,0000
Manitol EP/USP	4,5000	3,0000
Aspartamo EP/USNF	0,3000	0,2000
Total	150,0000	100,0000

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 10

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	226,250	90,50
Mesilato de Bromocriptina	2,500	1,00
Gelatina EP/USNF	10,000	4,00
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartamo EP/USNF	1,250	0,50
Aroma de Cereja	1,250	0,50
Aroma de Hortelã-pimenta	1,250	0,50
Total	250,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 11

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	137,750	91,8333
Ropinirole	1,000	0,6667
Gelatina EP/USNF	6,000	4,0000
Manitol EP/USP	4,500	3,0000
Aspartamo EP/USNF	0,750	0,5000
Total	150,000	100,0000

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 12

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	431,500	86,30
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	2,00
Naloxona HCl BP/EP	10,000	2,00
Gelatina EP/USNF	20,500	4,10
Manitol EP/USP	15,000	3,00
Ácido Cítrico EP/USP	1,500	0,30
Aspartamo EP/USNF	3,000	0,60
Aroma de Toranja	1,000	0,20
Glicina USP	7,500	1,50
Total	500,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 13

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	413,000	82,60
Apomorfina HCl BP/EP	10,000	2,00
Naltrexona HCl	25,000	5,00
Gelatina EP/USNF	22,500	4,50
Manitol EP/USP	15,000	3,00
Ácido Cítrico EP/USP	2,500	0,50
Aspartamo EP/USNF	5,000	1,00
Aroma de Framboesa	2,000	0,40
Glicina USP	5,000	1,00
Total	500,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Exemplo 14

Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	397,250	79,45
Apomorfina HCl BP/EP	20,000	4,00
Naloxona HCl BP/EP	10,000	2,00
Domperidona	20,000	4,00
Gelatina EP/USNF	22,500	4,50
Manitol EP/USP	17,500	3,50
Ácido Cítrico EP/USP	1,500	0,30
Aroma de Lima Limão	2,500	0,50
Glicina USP	5,000	1,00
Aspartamo EP/USNF	3,750	0,75
Total	500,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

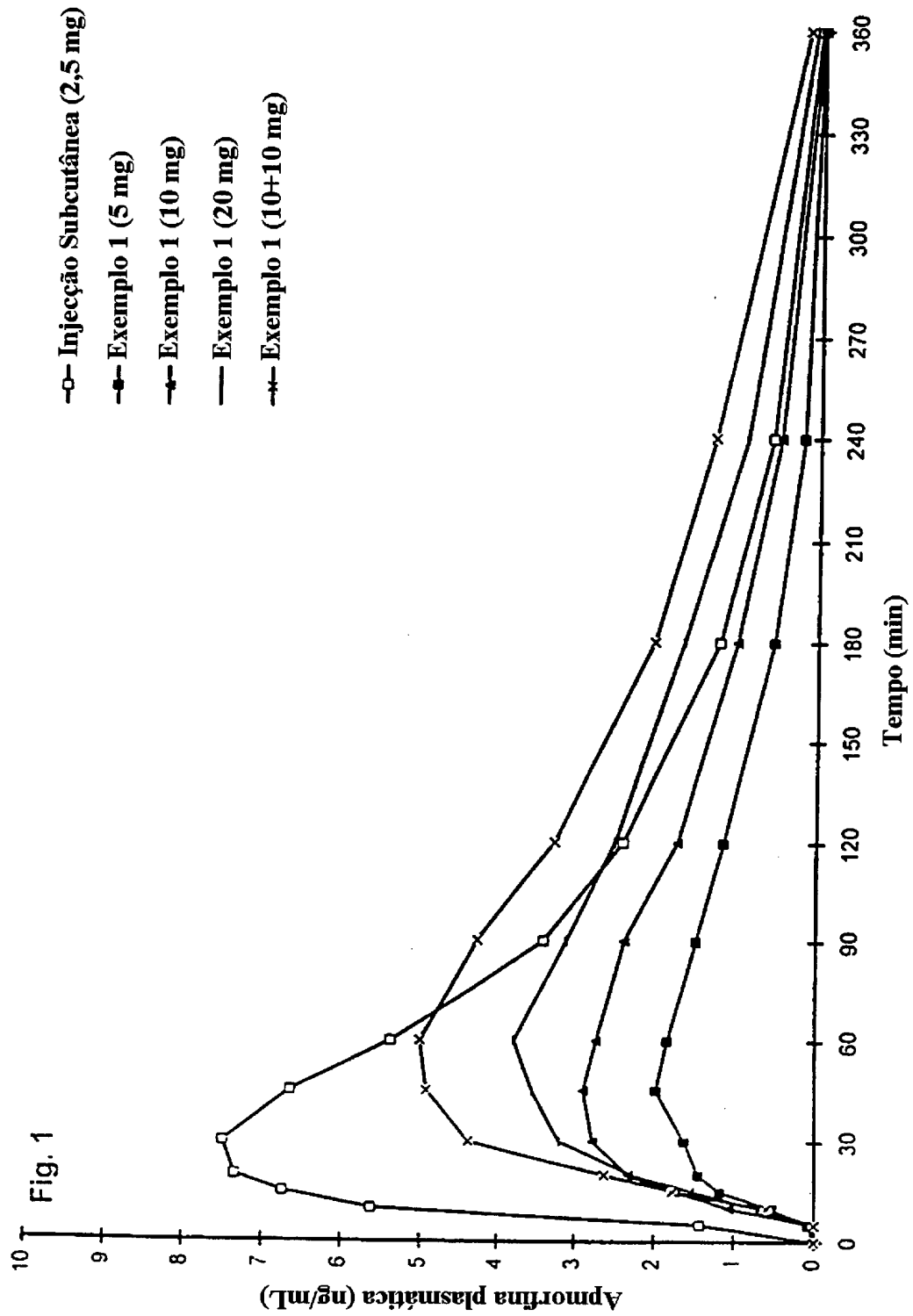
Exemplo 15

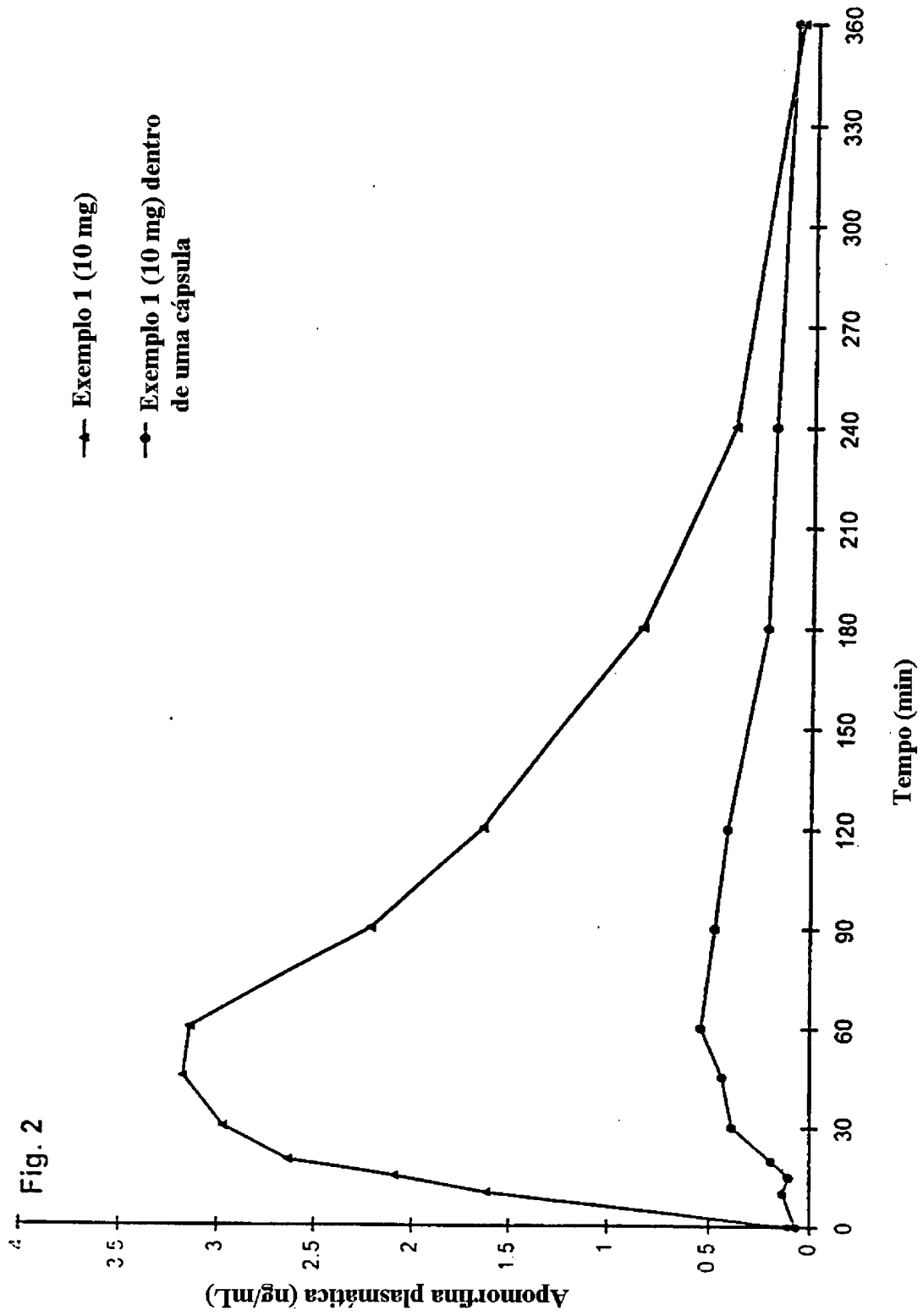
Componente	Peso (mg)	% em peso da composição
Água Purificada EP/USP*	219,008	87,60
Apomorfina HCl BP/EP	5,000	2,00
Granisetron HCl	1,117	0,45
Gelatina EP/USNF	10,625	4,25
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Ácido Cítrico EP/USP	1,500	0,60
Aroma de Menta	1,500	0,60
Glicina USP	1,250	0,50
Aspartamo EP/USNF	2,500	1,00
Total	250,000	100,00

* significa removida durante o processo de liofilização.

Lisboa, 27 de Outubro de 2000


LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA





REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para administração oral compreendendo um veículo e, como princípio activo, um agonista de dopamina, caracterizada por a composição se apresentar numa forma de dosagem de dispersão rápida concebida para libertar rapidamente o princípio activo na cavidade oral, com a condição de que o agonista de dopamina não é mesilato de bromocriptina.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1 em que a composição está na forma de uma forma de dosagem sólida de dispersão rápida compreendendo uma rede do princípio activo e um veículo solúvel em água ou dispersável em água que é inerte ao princípio activo, tendo a rede sido obtida por sublimação de solvente de uma composição no estado sólido, compreendendo a referida composição o princípio activo e uma solução do veículo num solvente.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 em que a composição se desintegra dentro de 1 até 60 segundos depois de ser colocada na cavidade oral.
4. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que o agonista de dopamina é apomorfina ou um seu sal.
5. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que o princípio activo está presente numa quantidade desde 0,05 até 100 mg.
6. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores que inclui adicionalmente um anti-emético.
7. Composição de acordo com a reivindicação 6 em que o anti-

Very Selen Unwilling

emético está presente numa quantidade desde 1 até 120 mg.

8. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 4 a 7 que inclui adicionalmente um antagonista de opióides.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8 em que o antagonista de opióides está presente numa quantidade desde 0,5 até 100 mg.

10. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para utilização no tratamento da doença de Parkinson.

11. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 para utilização na avaliação da doença de Parkinson.

12. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações anteriores que compreende a associação de um veículo com o princípio activo e/ou o anti-emético e/ou o antagonista de opióides.

13. Utilização de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou avaliação da doença de Parkinson.

14. Produto farmacêutico compreendendo uma dose terapêutica de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 em que a referida dose terapêutica da composição está dividida em pelo menos duas porções e o produto farmacêutico compreende adicionalmente instruções para administrar as referidas pelo menos duas porções sequencialmente com um período de tempo especificado entre a administração de cada porção.

15. "Estojo ("Kit")" para a administração de uma composição de

acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 que compreende pelo menos uma primeira e uma segunda formas de dosagem unitárias identificadas da referida composição e instruções especificando uma sequência de períodos de tempo para a administração sequencial das referidas pelo menos primeira e segunda formas de dosagem unitárias identificadas.

16. "Estojo ("Kit")" para a co-administração de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 e um anti-emético e/ou antagonista de opióides que compreende a referida composição e/ou um anti-emético e/ou um antagonista de opióides.

17. "Estojo ("Kit")" de acordo com a reivindicação 16 que compreende uma combinação de diferentes composições tal como definidas em qualquer das reivindicações 1 a 9.

18. "Estojo ("Kit")" de acordo com a reivindicação 16 ou a reivindicação 17 que compreende uma embalagem "blister" contendo formas de dosagem unitárias identificadas de composições tal como definidas em qualquer das reivindicações 1 a 9.

19. Produto farmacêutico ou "estojo ("kit")" de acordo com qualquer das reivindicações 14 a 18 que inclui adicionalmente um antácido.

20. Utilização de um antácido para o fabrico de um medicamento para utilização na intensificação da absorção pré-gástrica do princípio activo de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9.

Lisboa, 27 de Outubro de 2000



LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA