

(11) *Número de Publicação:* PT 89350 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K031/195 A	A61K045/06 B
A61K045/06 C	A61K031:195 C
A61K031:175 C	

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

(22) *Data de depósito:* 1988.12.28

(30) *Prioridade:* 1987.12.31 DE 3744646

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.12.29

(45) *Data e BPI da concessão:*
03/93 1993.03.05

(73) *Titular(es):*

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT
WEISMULLERSTRASSE 45 D-6000 FRANKFURT AN
MAIN I DE

(72) *Inventor(es):*

HELMUT HETTCHE DE
MANFRED ALBRING DE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO SINERGÍSTICA DE INIBIDORES DE DESCARBOXILASE E DE L-DOPA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTEM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 89 350

REQUERENTE: ASTA Medica Aktiengesellschaft, com sede em
Weismüllerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main
1, República Federal Alemã

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMBINA-
ÇÃO SINERGÍSTICA DE INIBIDORES DE DESCAR-
BOXILASE E DE L-DOPA E DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACEUTICAS QUE A CONTÊM"

INVENTORES: Dr. Helmut Hettche e Dr. Manfred Albring,
residentes na Alemanha Ocidental

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Alemanha em 31 de Dezembro de 1987, sob o Nº. P 37 44 6460

Descrição da patente de invenção de ASTA-PHARMA Aktiengesellschaft, alemã, industrial e comercial, com sede em Weismullerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main 1, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Helmut Hettche e Dr. Manfred Albring, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO SINERGÍSTICA DE INIBIDORES DE DESCARBOXILASE E DE L-DOPA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE A CONTEM"

Descrição

Os inibidores de descarboxilase são substâncias medicinais que possuem a propriedade de bloquear a descarboxilase periférica (o que significa a descarboxilase existente no intestino e na circulação sanguínea). Como inibidores de descarboxilase podem referir-se a benzerazida (DL-serina-2-(2,3,4-tri-hidroxibenzil)-hidrazida, o carbidopa (ácido (-)-L- α -hidrazino-3,4-di-hidroxi- α -metil-hidrocinâmico), a L-serina-2-(2,3,4-tri-hidroxibenzil)-hidrazida, a glicina-2-(2,3,4-tri-hidroxibenzil)-hidrazida, a L-tirosina-2-(2,3,4-tri-hidroxibenzil)-hidrazida, especialmente a benzerazida.

O L-dopa (ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dij-hidroxifenil)-propiónico) é uma substância medicinal com uma acção anti-parkinsonismo pronunciada.

A combinação do inibidor de descarboxilase benserazida com L-dopa é conhecida desde 1960. Nesta combinação o L-dopa não se encontra sob a forma de agregados ou grânulos ("pellet"). Esta formulação tem o inconveniente de provocar na terapia do parkinsonismo com esta combinação oscilações muito pronunciadas do nível no plasma e em consequência consideráveis flutuações da resposta respectiva, dando origem por exemplo aos denominados sintomas "on-off" (especialmente nas fases mais adiantadas da doença, nas quais o paciente entra repentinamente em movimentos incontrolados).

Por conseguinte desde há muito que se notava a necessidade de dispor de uma forma de apresentação melhorada com uma acção mais prolongada, na qual se produzissem por exemplo os sintomas "on-off" (ver S.M. Stahl, New Drug delivery systems - a new approach to Parkinson's disease, Symposium Harlow/GB 8.7.1985).

O objectivo da presente invenção é portanto a preparação de um medicamento aperfeiçoado constituído por descarboxilase e L-dopa com uma acção prolongada e melhorada para o tratamento do parkinsonismo.

Verificou-se agora surpreendentemente que a utilização de uma combinação a partir de um inibidor de descarboxilase e de agregados de L-dopa, podendo observar-se também nos agregados ou grânulos uma libertação retardada da substância activa (a chamada acção "retard"), permite obter uma acção prolongada e melhorada no tratamento das afecções parkinsonicas, principalmente nas fases destas afecções adiantadas.

Deste modo, conseguiu-se por exemplo o melhoramento seguidamente descrito em comparação com o tratamento até agora habitual com a combinação de inibidor de descarboxilase e de L-dopa;

Os pacientes não necessitam de tomar as combinações retardadas com uma frequência tão grande como o que é necessário com as combinações normais para uma acção antipartinsónica igual ou melhor. Por meio da absorção retardada evitam-se aumentos súbitos da concentração no soro e deste modo os efeitos secundários correlacionados (disquinésia). Com a combinação retard obtém-se concentrações de L-dopa no soro mais eficazes durante um período mais longo do que com as combinações normais. Deste modo e em virtude da menor frequência de aplicação com a combinação retard é possível reduzir a dose cumulativa terapêutica de L-dopa. Uma vez que a síndrome dos efeitos secundários do L-dopa é cumulativa de forma dependente da dose, é possível reduzir igualmente destes efeitos secundários prolongados por meio da combinação retard.

O melhoramento e o prolongamento da acção da combinação da presente invenção podem ser verificadas por comparação com uma combinação normal do modo seguinte: Após administração ao deitar da combinação a pacientes com parkinsonismo medem-se os movimentos nocturnos dos pacientes por acelerometria dos braços e das pernas. Os pacientes com parkinsonismo iniciam a experiência na fase de aquinésia com movimentos com as pernas. Uma alteração em que o movimento deixa de ser feito pelas pernas para ser efectuado pelos braços representa uma melhoria do quadro clínico do paciente.

Um outro parâmetro para a actividade melhorada da combinação da presente invenção em comparação com uma combinação normal consiste na aquinésia reduzida na manhã seguinte após a administração ao deitar da combinação.

A partir da Publicação de Patente US 3 557 292 é conhecida, além de outras, também uma combinação de L-dopa com benserazida na qual, no entanto, o L-dopa se encontra igualmente sob a forma de agregados ou grânulos. Em comparação com esta combinação conhecida, a combinação de acordo com a presente invenção apresenta surpreendentemente as seguintes vantagens: menor frequência de aplicação, redução da ocorrência de efeitos secundários e actividade em escala semelhante.

Para além disso é conhecida da publicação de pedido de Patente Alema 3 232 873 uma combinação de L-dopa com o inibidor de descarboxilase carbidroga e benserazida. Também neste caso o L-dopa não é usado sob a forma de agregados. A desvantagem desta combinação já anteriormente conhecida em comparação com a combinação de acordo com a presente invenção reside no facto de que com a combinação conhecida apenas se manifesta uma actividade antiparkinsonica insuficiente, verificando-se especialmente que as disquinésias dos pacientes se prolongam.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de medicamentos de acordo com as reivindicações nos quais se utilizam inibidores de descarboxilase ou sais destes inibidores fisiologicamente aceitáveis em conjunto com agregados ou grânulos de L-dopa.

As quantidades em peso ou partes em peso indicadas nas reivindicações referem-se sempre às substâncias activas puras, isto é, não se referem aos sais destas substâncias activas. Na caso de se utilizarem sais, as quantidades devem ser alteradas de modo correspondente de acordo com os pesos moleculares dos sais.

A benserazida é de preferência utilizada sob a forma de um sal de adição de ácido, sendo especialmente preferidos os sais com ácidos halogenídricos (por

exemplo sob a forma de cloridrato ou de bromidrato) ou também com ácidos orgânicos (por exemplo com ácido pamóico, ácido maleico, ácido cítrico ou ácido tartárico). O carbidopa e o L-dopa geralmente não são usados sob a forma de sais. No caso de se usar o L-dopa sob a forma de um sal, pode tratar-se, por exemplo, de um sal com um metal alcalino ou alcalino-terroso fisiologicamente aceitável.

A dose diária da combinação preparada de acordo com a presente invenção é constituida por exemplo por de 10 a 800 mg, de preferência de 20 a 300 mg, e de forma especialmente preferida de 75 a 250 mg de inibidor de descarboxilase e por de 50 a 8000 mg, de preferência de 100 a 3000 mg, e de forma especialmente preferida de 300 a 1500 mg de L-dopa.

As doses diárias podem ser dadas sob a forma de uma única administração da quantidade total ou sob a forma de 1 a 10, especialmente de 2 a 8, doses parciais por dia. Em geral é preferível uma administração de 3 a 6 vezes por dia, especialmente de 4 a 5 vezes por dia, contendo por exemplo a dose preferida para a combinação de um inibidor de descarboxilase com L-dopa 25 a 50 mg de inibidor de descarboxilase e cerca de 100 a 500 mg de L-dopa 2 a 6 vezes ao dia. Uma dose pode conter por exemplo cerca de 25 mg de inibidor de descarboxilase e cerca de 100 mg de L-dopa 3 a 5 vezes ao dia.

De acordo com a presente invenção o inibidor de descarboxilase e o L-dopa são utilizados por exemplo nas seguintes proporções em peso: 1 parte em peso de inibidor de descarboxilase é combinada por exemplo com 0,5 a 100 partes em peso de L-dopa; de preferência 1 parte em peso de inibidor de descarboxilase é combinada com 1 a 50 partes em peso de L-dopa; de modo especialmente preferido 1 parte em peso de inibidor de descarboxilase é combinada com 2 a 20 partes em peso de L-dopa.

Por exemplo, prepara-se facilmente uma formulação para a constituição de um medicamento por exemplo formando uma combinação de 50 a 1000 mg de L-dopa com 10 a 100 mg de inibidor de descarboxilase, de preferência de 100 a 500 mg de L-dopa com 25 a 50 mg de inibidor de descarboxilase.

Uma unidade de dosagem da combinação de acordo com a presente invenção pode por exemplo conter:

10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase, de preferência 10 a 50 mg, de modo especialmente preferida de 25 a 50 mg de inibidor de descarboxilase e 50 a 1000 mg de L-dopa, de preferência de 50 a 500 mg, de modo especialmente preferido de 100 a 500 mg de L-dopa. Estas doses podem por exemplo ser administradas de 1 vez a 8 vezes por dia, de preferência de 2 a 6 vezes por dia, de modo especialmente preferido de 3 a 5 vezes por dia.

É evidente que é também possível produzir preparações galénicas que contém as unidades de dosagem dadas de 2 a por exemplo 5 vezes.

As doses e as partes em peso indicadas nas páginas anteriores, que se referem à utilização em pacientes humanos, estão sempre referidas às bases livres ou aos ácidos livres.

Por agregados ou grânulos devem entender-se partículas de forma esférica ou cilíndrica com um diâmetro de 0,1 a 2 mm. Estes agregados são preparados por compressão de misturas adequadas de pó com máquinas de comprimir, compactores ou placas de borracha com orifícios, por adição de soluções ou por amassamento com solventes, por extrusão da massa plástica resultante através duma prensa de exrusão e por divisão, formação de partículas arredondadas e secagem do produto da extrusão.

Uma outra possibilidade da preparação dos agregados reside em se depositarem simultaneamente ou em sequência uma após outra as substâncias activas com ou sem um aglomerante sobre partículas neutras sem substância activa (designadas por "monpareilles").

Uma outra possibilidade é constituída pela ligação da substância activa L-dopa num permutador de iões, por exemplo por ligação do L-dopa a um permutador de iões fisiologicamente aceitável. Os permutadores de iões que podem ser utilizados são por exemplo, resinas acrílicas ou metacrílicas com protões permutáveis, isto é, com carácter ácido, especialmente com grupos fracamente ácidos, como o grupo COO^{\ominus} (por exemplo Amberlite ^(R) IRP-64); resinas de poliestireno com iões N^+ permutáveis e grupos ácidos SO_3^{\ominus} (por exemplo Amberlite ^(R) IRP-69).

Os permutadores de iões considerados são permutadores de iões ácidos. A máxima proporção entre o L-dopa e o permutador de iões situa-se em cerca de 1 : 1 e a proporção mínima em cerca de 1 parte em peso de L-dopa para 800 partes em peso de resina permutadora de iões. De preferência utilizam-se para 1 parte em peso de L-dopa 1 a 400 partes em peso de permutador de iões e de modo especialmente preferido 1 a 100 partes em peso de permutador de iões.

A ligação do L-dopa é efectuada fazendo passar uma solução de L-dopa através de um leito de permutador de iões numa coluna. O permutador de iões carregado é seco a temperaturas até cerca de 50°C . De preferência as partículas de permutador de iões carregado são ainda rodeadas por um revestimento conforme se descreve por exemplo em US-A 4 221 776. Uma vantagem do revestimento adicional consiste em que é possível alterar a influência a velocidade de libertação da substância activa mediante a seleção do material de revestimento. A secagem das partículas de permutador de iões deve ser feita lentamente para evitar a aglomeração das partículas.

tador de iões carregadas e rodeadas por um revestimento pode ser efectuada com ar quente a uma temperatura de 70°C a 90°C.

O permutador de iões carregado pode em seguida ser por exemplo utilizado para encher cápsulas de gelatina rígida.

Também é possível obter agregados por formação de gotas de substâncias de comportamento semelhantes a gorduras fundidas, por exemplo de ácido cetilesteárico ou de ceras. Os métodos utilizados para este fim por pulverização em gotículas ou por goteadamento por vibração são conhecidos da técnica.

A preparação dos agregados utilizados no processo da presente invenção é efectuada de acordo com os métodos habitualmente usados para esse fim.

De preferência utilizam-se agregados com libertação da substância activa controlada, podendo neste caso tratar-se de agregados que contém apenas L-dopa ou de agregados que contém tanto L-dopa como um inibidor de des-carboxilase. Os agregados com libertação controlada são de preferência obtidos por revestimento de modo conhecido de agregados preparados de modo habitual contendo as substâncias activas referidas com pelo menos uma substância de revestimento. As substâncias de revestimento a considerar são: polímeros ou copolímeros de ácido acrílico e/ou de ácido metacrílico e/ou os respectivos esteres; copolímeros de acrilatos e de metacrilatos com um conteúdo reduzido de grupos amônio (por exemplo Eudragit ^(R) RS), copolímeros de acrilatos e de metacrilatos com metacrilato de trimetilamônio (por exemplo, Eudragit ^(R) RL); acetato de polivinilo; gorduras, óleos, ceras e álcoois gordos; ftalatos ou acetatosuccinato de hidroxipropilmetylcelulose; carboximetilcelulose; fталato, succinato, ftalato-succinato bem como hemiftalato de

metilcelulose; zeína; etilcelulose e succinato de etilcelulose; goma laca; glúten; etilcarboxietilcelulose; copolímero etacrilato-anidrido maleico; copolímero anidrido maleico-éter vinil-metílico; copolímeros de estireno-ácido maleico; 2--etyl-hexil-acrilato-anidrido maleico; copolímero de ácido crotónico-acetato de vinilo; copolímeros de ácido glutâmico-glucamato; monooctanoato de carboxilmetylceluloseglicerina; acetato-succinato de celulose; poliarginina.

Também podem ser utilizadas por exemplo duas camadas separadas de revestimento; uma para a libertação controlada (como por exemplo as acima referidas, contendo neste caso poucos ou nenhuns grupos carboxilo livres) e uma camada para a resistência ao suco gástrico, isto é, uma camada de revestimento que evita a libertação no estômago. De preferência é este o caso para os agregados de L-dopa puro. As substâncias utilizadas para a camada de revestimento de resistência ao suco gástrico são especialmente as habituais para este fim, por exemplo polímeros fisiologicamente aceitáveis com grupos carboxilo livres, como por exemplo os copolímeros do ácido atrílico e/ou do ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, acetatoftalato de celulose, ftalato de metilcelulose e outros ftalatos.

Os plastificantes considerados para estas substâncias de revestimento são por exemplo: citratos e tartratos (citrato de acetiletílo, citrato de acetiltributílo, citrato de tributílo e citrato de trietílo); glicerina e ésteres de glicerina (diacetato de glicerilo, triacetato de glicerilo, monoglicéridos acetilados, óleo de rícino); ftalatos (ftalatos de dibutílo, de diamílo, de dietílo, de dimetílo, de dipropílo), ftalato de D-(2-metoxi ou etoxietílo), glicolato de etilftalílo, glicolato de butilftalílo e glicolato de butílo; álcoois (propilenoglicol e polietilenoglicol de diferentes comprimentos de cadeia), adipatos (adipato de dietílo, adipato de di-(2-metoxi ou etoxietílo)); benzo-fenona; sebaçato, succinato e tartarato de dietílo e de dibutílo; dipropionato de dietilenoglicol; diacetato de etíleno-

glicol, dibutirato de etilenoglicol; dipropionato de etilenoglicol; fosfato de tributilo; tributirina; hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, monooleato de polietilenglicolsorbitol (poli-sorbato como por exemplo o poli-sorbato 80); monooleato de sorbitol, polivinilpirrolidona.

Para a camada de revestimento podem ser utilizadas uma ou várias das substâncias de revestimento referidas bem como um ou vários dos plastificantes referidos. A camada de revestimento pode conter adicionalmente substâncias para regular a libertação do L-dopa. Estas substâncias são compostos solúveis em água, como por exemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona e de acetato de polivinilo, acetato de polivinilo e semelhantes. Para o mesmo fim podem no entanto ser também utilizados os plastificantes já referidos hidroxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetylcelulose. Neste caso a quantidade utilizada é de, por exemplo, de 0,1 a 5% em peso em relação à substância de revestimento, de preferência de 1 a 3% em peso.

A aplicação da camada de revestimento é efectuada por pulverização de soluções das substâncias referidas em solventes orgânicos ou de suspensões das substâncias referidas em solventes orgânicos ou em água, podendo ainda ser adicionados outros adjuvantes para optimização da maleabilidade, como por exemplo substâncias tensio-activas, sólidas como pó de talco e/ou estearato de magnésio e/ou pigmentos.

A pulverização é levada a efeito por exemplo numa drageiaficadora ou num recipiente perfurado com adição controlada do agente de secagem ou pelo processo de leito fluidizado, em geral é realizada a temperaturas entre 10°C e 80°C.

As substâncias que podem ser utilizadas para a preparação dos grânulos de L-dopa por meio do processo

de fazer gotejar uma massa fundida de L-dopa numa substância gordurosa, por exemplo numa cera, são por exemplo: glicéridos de ácidos gordos saturados $C_8H_{16}O_2$ a $C_{18}H_{36}O_2$, óleo de amendoim hidrogenado, óleo de rícino hidrogenado, óleo de linhaça hidrogenado, ácido esteárico, ácido palmítico, ésteres de ácidos gordos alifáticos saturados ou insaturados (2 a 22 átomos de carbono, especialmente 10 a 18 átomos de carbono) com álcoois alifáticos monovalentes (1 a 20 átomos de carbono) - cera de carnaúba, cera de abelha, álcoois gordos (de cadeia linear ou ramificada) com um comprimento de cadeia correspondente a $C_8H_{17}OH$ a $C_{30}H_{61}OH$, especialmente $C_{12}H_{25}OH$ a $C_{24}H_{49}OH$.

Para a preparação por meio de incorporação de grânulos neutros são apropriados por exemplo os seguintes agentes de ligação; gelatina, goma arábica, cola de amido, derivados de celulose (metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose ou hidroxipropilcelulose), alginato de sódio, pectina, goma adragante, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, álcool polivinílico e copolímero de vinilpirrolidona e de acetato de vinilo.

Os grânulos podem também ser preparados por incorporação de L-dopa nas seguintes substâncias ou em misturas das seguintes substâncias:

- Gorduras digeríveis, por exemplo:

triglicéridos de ácidos gordos saturados $C_8H_{16}O_2$ a $C_{18}H_{36}O_2$ e as suas misturas, óleo de amendoim e óleo de amendoim hidrogenado, óleo de rícino e óleo de rícino hidrogenado, azeite, óleo de sésamo, óleo de linhaça e óleo de linhaça hidrogenada, óleo de milho, óleo de gérmen de trigo, óleo de girassol, óleo de fígado de bacalhau, misturas de monoésteres, diésteres e triésteres dos ácidos palmítico e esteárico com glicerina, trioleato de glicerina, estearato de diglicol e ácido esteárico.

- Gorduras não digeríveis ou substâncias análogas a gorduras, por exemplo:

ésteres de ácidos gordos alifáticos, saturados ou insaturados (2 a 22 átomos de carbono, especialmente 10 a 18 átomos de carbono), cera de carnaúba, cera de abelha, álcoois gordos de cadeia linear ou ramificada) de comprimento de cadeia correspondente a $C_8H_{17}OH$ a $C_{30}H_{61}OH$, especialmente $C_{12}H_{25}OH$ a $C_{24}H_{49}OH$.

- Polímeros como por exemplo:

álcool polivinílico, cloreto de polivinílo, ácido poliacrílico; polímeros aniónicos de ácido metacrílico e de ésteres do ácido metacrílico (Eudragit^(R) L e Eudragit^(R) S), copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos com metacrilato de trimetilamônio (Eudragid^(R) RL, Eudragit^(R) RS), copolímeros de acrilato de etilo e de metacrilato de metilo Eudragit^(R) NE 30 D), bem como de ácido acrílico e de ácido metacrílico bem como dos seus ésteres (por porções entre os grupos carboxilo e os grupos éster 1:1) (Eudragit^(R) L 30 D), polietileno, ácido poliglicólico, ácido poli-hidroxibutírico, ácido poliláctico, copolímeros de ácido láctico e de ácido glicólico (fornecedor Boehringer Ingelheim), copolímeros de ácido láctico e de óxido de etileno bem como de ácido glicólico e de óxido de etileno, ftalato ou acetatosuccinato de hidroxipropilmetylcelulose; acetatoftalato de celulose, acetatoftalato de amido bem como acetatoftalato de polivinilo; carboximetilcelulose; ftalato, succinato e ftalatosuccinato de metilcelulose, hemiftalato de metilcelulose; zeína; etilcelulose; gomalaca; glúten; etilcarboxietilcelulose; copolímero etacrilato-anidrido maleico; copolímero anidrido maleico-éter vinilmetílico; copolímero estireno-ácido maleico; acrilato de 2-etilhexilo-anidrido maleico; copolímero ácido crotónico-acetato de vinilo; copolímero ácido glutâmico/glutamato; carboximetilcelulose-monoctanoato de glicerina; acetatosuccinato de

celulose; poliarginina.

- Matérias que se dilatam sob a acção da água, como por exemplo:

metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmethylcelulose (Pharmacoat, Methrocel E = éter propilenoglicólico e metilcelulose), ácido algínico e os seus sais (saís de sódio e de cálcio e também misturas de ácido algínico e de saís de cálcio, por exemplo CaHPO_4), amidos, amidos carboximetilados, carboximetilcelulose e os seus sais (por exemplo sal sódico), galactomanano, goma arábica, goma de Karaya, goma Chatti, agar-agar, carrageno, goma de xantano, goma de guar e os seus derivados, farinha de semente de alfarroba, alginato de propilenoglicol, pectina e goma adragante.

Também se considera especialmente vantajosa uma incorporação de L-dopa e eventualmente do inibidor de descarboxilase em polímeros hidrófilos ou em hidrocolóides, eventualmente com outros adjuvantes. Estes polímeros hidrófilos ou hidrocolóides são solúveis em água ou são substâncias que incham sob a acção da água, como derivados de celulose e gomas. O hidrocolóide contém de preferência derivados de celulose, nomeadamente éteres de celulose, como metilcelulose, alquil-hidroxilatos de celulose como por exemplo hidroxipropilmethylcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximethylcelulose ou hidroximethylcelulose ou carboxietilcelulose e saís de metais alcalinos de celuloses alquilcarboxilatos, como por exemplo carboximetilcelulose sódica e carboxietilcelulose sódica, ou homopolímeros e copolímeros do ácido acrílico e os seus saís de metais alcalinos.

O peso molecular e o grau de substituição de éter dos éteres de celulose não são críticos e todos os produtos comerciais podem ser usados na presente invenção.

O éter de celulose usado possui em geral uma viscosidade de 3 a 100 000 centipoises, de preferência de 3 a 10 000 centipoises e de modo especialmente preferido de 6 a 6 000 centipoises, determinada numa solução aquosa a 2 por cento em peso a 20°C. Para além disso um grau de substituição de éter de 0,1 a 6 e de preferência de 0,4 a 4,6.

O grau de substituição de éter dá o número médio de grupos éter para os 3 grupos hidroxilo por unidade de glucose da celulose.

O copolímero de ácido acrílico usado pode ser um copolímero de ácido atrílico com alilsacarose, acrilato de metilo, ácido metacrílico, metacrilato de metilo, metacrilato de hidroxietilo, estireno ou um monómero de um éter vinílico, como o éter metilvinílico.

A fracção do comonómero pode variar no intervalo no qual o copolímero é solúvel em água ou possui a propriedade de inchar sob ação da água. A fracção em geral não é superior a 20 moles por cento referida ao copolímero.

Também pode ser usada igualmente uma mistura comercial de homopolímero ou de copolímero de ácido acrílico com uma quantidade reduzida (habitualmente não mais do que 20% em peso) de um outro polímero solúvel em água (por exemplo um homopolímero ou um polímero misto de ácido metacrílico ou os seus sais ou polietilenoglicol). São sais farmacologicamente aceitáveis de homopolímeros ou de copolímeros do ácido acrílico apropriados os sais de metais alcalinos, como por exemplo o sal sódico ou o sal potássico e o sal de amónio. O grau de neutralização dos sais não é crítico.

Os homopolímeros e copolímeros de ácido acrílico ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem

ter pesos moleculares variados. Em geral tem uma viscosidade entre 360 e 165 000 centipoises, de preferência entre 3 600 e 16 500 centipoises. A viscosidade é determinada numa solução aquosa a 2,2 por cento em peso do sal sódico com um valor de pH de 7 a 7,5 a uma temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Os homopolímeros ou os copolímeros do ácido acrílico ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados isolados ou em misturas. Nas preparações de acordo com a presente invenção também podem ser usados outros hidrocolóides, como por exemplo goma de acácia, goma de guar, goma adragante, goma de xantano, pectina, alginato de amónio ou de sódio, misturas de alginato de sódio ou de amónio com sais de cálcio fisiologicamente aceitáveis (por exemplo gluconato, hidrogenofosfato ou cloreto de cálcio) ou as suas misturas.

Os hidrocolóides preferidos são a carboximetilcelulose sódica, a hidroxipropilmetylcelulose (como celacol HPM ou Methocel E ou K), ácido poliacrílico (como Carbopol 934P) ou os alginatos anteriormente referidos.

A preparação destas formas de apresentação pode ser levada a efeito por:

dissolução ou por dispersão de L-dopa ou de um seu sal nas referidas gorduras ou substâncias gordurosas ou em misturas destas, eventualmente com fusão das referidas substâncias seguida de arrefecimento, trituração eventualmente adições de outras substâncias, como por exemplo as substâncias solúveis em água ou que incham sob a acção da água anteriormente referidas e com formação de agregados ou grânulos. O arrefecimento da massa em fusão e a trituração também podem ser realizadas simultaneamente por dispersão da massa fundida em água, por uma pulverização ou por uma operação de formação de gotículas por vibração: por mistura do L-dopa com as gorduras, polímeros ou substâncias que incham sob acção da água

ou por mistura destas substâncias, eventualmente com aquecimento, e por formação de grânulos a partir das misturas eventualmente após adição de adjuvantes;

por mistura de L-dopa com soluções das referidas gorduras ou dos polímeros em água ou em solventes orgânicos, como por exemplo etanol, acetato de etilo, acetona ou isopropanol eventualmente com mistura de substâncias veiculares como, por exemplo celulose e por eliminação por evaporação do solvente e mistura da preparação das substâncias activas obtida com outros adjuvantes e transformação em grânulos.

por humidificação de uma mistura de L-dopa e de substâncias que incham sob acção da água referidas com solventes orgânicos como por exemplo etanol, acetato de etilo, acetona ou isopropanol, eventualmente com adição de um agente de ligação como polivinilpirrolidona ou de copolímeros de polivinilpirrolidona e de acetato de polivinilo e em seguida com formação de grânulos que em seguida são secos.

As preparações farmaceuticas ou os medicamentos contém como substâncias activas a combinação da presente invenção numa formulação, As substâncias da combinação também podem, no entanto, ser incorporadas na formulação em separado, utilizando-se para as unidades de dosagem das preparações as quantidades de substâncias activas já referidas. As substâncias activas ou a combinação de substâncias activas encontram-se eventualmente em misturas com outras substâncias farmaceuticamente activas farmacologicamente aceitáveis. A preparação do medicamento é levado a efeito de modo conhecido, podendo ser utilizados os adjuvantes farmacêuticos conhecidos e habituais bem como outros aditivos e substâncias de diluição habituais.

Por exemplo os agregados podem ser utilizados para a preparação de comprimidos que se desintegram no estômago ou no intestino e aí libertam os agregados.

As substâncias veiculares e os adjuvantes para as preparações farmaceuticas podem ser por exemplo os adjuvantes recomendados ou referidos para uso farmaceutico ou cosmético ou para disciplinas afins na seguinte literatura: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Volume 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 52 (1963), página 918 e seguintes; H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Número 2, 1961, pág. 72 e seguintes; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in "Wurtemberg 1981.

São exemplos destas substâncias e adjuvantes gelatina, açúcares naturais, como por exemplo açúcar de cana ou lactose, lecitina, pectina, amidos (por exemplo amido de milho), ciclodextrina e derivados de ciclodextrina, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, gelatina, goma arábica, ácido alginico, tilose, talco, licopódio, ácido silícico (por exemplo coloidal), celulose, derivados de celulose (por exemplo éteres de celulose nos quais os grupos hidroxilo da celulose se encontram parcialmente transformados em grupos éter com álcoois inferiores saturados alifáticos e/ou com oxiálcoois inferiores saturados alifáticos, por exemplo metiloxipropilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetylcelulose); ácidos gordos ou sais de magnésio, de cálcio ou de alumínio de ácidos gordos com 12 a 22 átomos de carbono, especialmente ácidos gordos saturados (por exemplo estearato), emulsionantes, óleos e gorduras, especialmente óleos vegetais (por exemplo óleo de amendoim, óleo de rícino, azeite, óleo de sésamo, óleo de linhaça, óleo de milho, óleo de gérmen de trigo, óleo de semente de girassol, óleo de fígado de bacalhau ou os óleos referidos hidrogenados; mono, di e triglicéricos de ácidos gordos saturados $C_{12}H_{24}O_2$ a $C_{18}H_{36}O_2$ e as respectivas misturas), álcoois monovalentes ou polivalentes e poliglicois, como por exemplo polietilenoglicol, bem como os respectivos

derivados farmaceuticamente aceitáveis, ésteres de ácidos gordos alifáticos saturados ou insaturados (de 2 a 22 átomos de carbono, especialmente de 10 a 18 átomos de carbono) com álcoois alifáticos monovalentes (de 1 a 20 átomos de carbono) ou álcoois polivalentes como glicóis, glicerina, dietilenoglicol, pentaeritrol, sorbitol, manitol e outros, que também podem conter grupos éter, ésteres do ácido cítrico com álcoois primários e ácidos acéticos, benzoato de benzílo, dioxolano, glicerinaformal, álcool tetra-hidrofurfurílico, éter poliglicólico com álcoois C₁-C₁₂, dimetilacetamida, lactamida, lactato, carbonato de etilo, silicones (especialmente polidimetilsiloxano e viscosidade média), carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio, fosfato de sódio, carbonato de magnésio e substâncias semelhantes.

Podem ainda ser utilizados como adjuvantes substâncias que provocam a desintegração (chamadas agentes de dedesintegração) como por exemplo: polivinilpirrolidona reticulada, amido carboximetilado sódico, carboximetilcelulose sódica também reticulada ou celulose microcristalina.

Para a preparação das soluções ou das suspensões pode utilizar-se por exemplo água ou solventes orgânicos, como por exemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, diclorometano, tricloroetano, acetona, 1,2-propilenoglicol, poliglicóis e os seus derivados, dimetilsulfóxido, álcoois gordos, triglicéridos, ésteres parciais da glicerina, parafinas e outros semelhantes.

Na preparação das composições podem utilizar-se agentes que facilitam a dissolução ou emulsionantes. Os agentes que facilitam a dissolução usados podem ser por exemplo: polivinilpirrolidona, ésteres de ácidos gordos do sorbitol, como por exemplo o trioleato de sorbitol, fosfátides, como por exemplo lecitina, resina de acácia, goma adragante, monooleato de sorbitol polioxietilado e outros ésteres

etoxilados de ácidos gordos do sorbitol, gorduras polioxietiladas, oleotriglicéridos polioxietilados, oleotriglicéridos linolisados, produtos de condensação de óxido de polietileno de álcoois gordos, fenóis alquílicos ou ácidos gordos ou ainda L-metil-3-(2-hidroxietil)-imidazolidona-(2). Na presente acepção, o termo polioxietilato significa que as substâncias referidas possuem cadeias de polioxietileno cujo grau de polimerização se situa em geral entre 2 e 40 e especialmente entre 10 e 20.

Estas substâncias polioxietiladas podem ser obtidas por exemplo por reacção de compostos contendo grupos hidroxilo (por exemplo monoglicéridos ou diglicéridos ou compostos insaturados como por exemplo os contidos nos resíduos dos ácidos oleosos) com óxido de etileno (por exemplo 40 moles de óxido de etileno por mole de glicérido).

São exemplos de oleotriglicéridos o azeite, o óleo de amendoim, o óleo de rícino, o óleo de sésamo, o óleo de linhaça, e o óleo de milho. Ver também Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzend Gebiete", 1971, Págs. 191 a 195.

Os antioxidantes utilizados podem ser, por exemplo, bissulfito de sódio, ácido ascórbico, ácido gálico, galhato de alquilo, butil-hidroxianisol, ácido nordihidrognaiarético ou tocoferóis bem como tocoferóis + substâncias sinérgicas (substâncias que se ligam a metais pesados por meio de ligações complexas, por exemplo lecitina, ácido ascórbico e ácido fosfórico). A adição de substâncias sinergísticas aumenta a actividade antioxidante dos tocoferóis de modo considerável.

O manuseamento farmacêutico e galénico das substâncias activas é efectuado de acordo com os métodos habituais. Por exemplo misturam-se a substâncias activa ou as substâncias activas e os adjuvantes ou substâncias veicu-

lares por agitação ou por homogeneização (por exemplo por meio de misturadores usuais), efectuando-se esta operação em geral a temperaturas entre 20 e 80°C, de preferência entre 20 e 50°C de modo especialmente preferido à temperatura ambiente. No que diz respeito aos restantes aspectos da técnica de processamento remete-se para a seguinte obra de referência: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazentische Technologie, Thieme-Verlag, Estugarda, 1978.

A aplicação pode ser efectuada por via interna, por exemplo por via oral ou enteral.

A combinação da presente invenção pode também apresentar-se como um resultado no qual cada uma das duas substâncias activas se apresenta isolada na formulação de tal modo que é possível tanto uma administração separada como uma administração faseada no tempo.

Se as formulações forem separadas conforme referido, a administração deverá ser sincronizada e as formulações deverão conter cada substâncias activa na unidade de dosagem na quantidade e nas proporções em peso correspondentes às que se utilizariam na mistura combinada.

Na utilização separada é também possível que os dois componentes da combinação não sejam administrados simultaneamente. Nestes casos o L-dopa pode ser dado 5 a 300 minutos após a administração do inibidor de descarboxilase.

A toxicidade aguda da combinação da presente invenção, expressa através da LD₅₀, situa-se para a administração oral por exemplo em cerca de 1700 mg/kg (válida para diferentes animais como por exemplo no rato e na ratazana).

Exemplo 1 :

Cápsulas com 100 mg de L-dopa sob a forma de grânulos e 28,5 mg de cloridrato de benserazida.

Misturam-se 2 000 g de L-dopa com 220 g de celulose microcristalina e humedece-se intensamente a mistura com uma solução de 60 g de polissorbato 80 em 820 g de água purificada. Faz-se passar a massa húmida através dum extrusor (abertura dos orifícios 0,8 mm) e os pedaços extrudidos obtidos são finamente divididos e arredondados com um Spheronizer. Os grânulos húmidos obtidos são secos num seca-dor de leito fluidizado até uma humidade relativa (humidade de equilíbrio) de 25 a 35%. Os grânulos secos são tamizados. Em seguida a fracção do tamiz de 0,5 a 1,25 mm é utilizado para o restante processamento.

Pulveriza-se sobre 1 600 g de grânulos uma suspensão de uma substância de revestimento preparada do seguinte modo:

Prepara-se uma emulsão de 28 g de citrato de trietilo com 0,3 g de polissorbato 80 em 110 g de água purificada e mistura-se a emulsão com 460 g de uma suspensão a 30% de copolímero de ésteres do ácido acrílico e do ácido metacrílico com um conteúdo reduzido de grupos amónio (por exemplo Eudragit^(R) RS 30 D). Suspendem-se 68 g de talco em 515 g de água purificada por meio de um sistema usual de homogeneização e mistura-se a suspensão após adição de algumas gotas de um óleo anti-espuma de silicone com a dispersão anteriormente obtida.

Deposita-se uma camada de revestimento da suspensão obtida deste modo (revestimento para a libertação retardada) sobre os grânulos do modo habitual, por exemplo por utilização de um granulador de pulverização em leito fluidizado a uma temperatura de entrada de ar a 40 a 50°C e a uma temperatura máxima de saída do ar de 40°C. A secagem

dos grânulos é efectuada nas mesmas condições.

Deposita-se por pulverização uma quantidade da suspensão anteriormente referida suficiente para se obter um peso total dos grânulos secos de 1 628 g.

Em seguida pulveriza-se 1500 g dos grânulos da fração de tamizagem inferior a 1,25 mm com a seguinte suspensão de laca (camada de revestimento para resistência ao suco gástrico).

Prepara-se uma emulsão de 32 g de citrato de trietilo com 0,3 g de polissorbato 80 em 130 g de água purificada e mistura-se a emulsão com 1 068 g de uma suspensão de um copolímero com carácter aniónico com base em ácido poli (meta)acrílico e de ésteres de ácido poli (meta)acrílico (por exemplo Eudragit ^(R) L 30 D). Prepara-se uma suspensão de 160 g de talco em 620 g de água purificada com o auxílio de um homogeneizador usual e incorpora-se a suspensão após adição de algumas gotas de óleo anti-espuma de silicone na dispersão anteriormente obtida. A deposição da suspensão obtida deste modo sobre os grânulos é efectuada conforme descrito anteriormente. Deposita-se por pulverização uma quantidade da suspensão suficiente para se obter um peso total dos grânulos secos de 1978 g.

Misturam-se 570 g de cloridrato de benzazida com 420 g de lactose e granulam-se com uma solução de 20 g de gelatina em 180 g de água purificada do modo usual. Após a secagem e a tamizagem do granulado através de uma tamiz de abertura de malha de 0,8 mm misturam-se 6 g de estearato de magnésio e 4 g de dióxido de silício de alto grau de dispersão.

Enchem-se cápsulas de gelatina dura de tamanho 2 com a mistura na quantidade de 51 mg em conjunto com 153 mg dos grânulos lacados anteriormente obtidos.

Cada cápsula de gelatina dura contém 100 mg de L-dopa sob a forma de grânulos e 28,5 mg de clorídrato de benserazida.

A libertação de L-dopa a partir desta forma de apresentação foi experimentada de acordo com o método da Farmacopeia Norte Americana, 21^a Edição (USP XXI) com o aparelho para o ensaio de dissolução denominado aparelho 2. Com uma velocidade de rotação das pás de 120 rotações por minuto determinou-se a libertação de L-dopa em 900 ml de solução de ensaio a 37°C. A solução de ensaio era constituída nas 2 primeiras horas por uma solução clorídrica 0,06 molar, sendo em seguida os grânulos transferidos para uma solução tampão de fosfato de pH 6,8 de acordo com a Farmacopeia Europeia. Em cada caso mediu-se a libertação de L-dopa a partir das soluções de ensaio.

A libertação de L-dopa foi a seguinte:

após	1 hora	0,1	a	0,2%	em HCl
	2 horas	0,3	a	0,9%	0,06 M
	3 horas	32	a	37 %	
	4 horas	55	a	60 %	em tampão
	5 horas	72	a	75 %	de fosfato
	6 horas	81	a	84 %	de pH 6,8

De modo semelhante podem ser preparadas cápsulas que além da mistura granulada de clorídrato de benserazida

- a) contém grânulos de L-dopa não lacados
- b) contém grânulos de L-dopa que foram lacados apenas com uma das suspensões referidas
- c) contém misturas de grânulos lacados e não lacados.

Para a obtenção destes grânulos o processo de lacagem deve ser adaptado de forma correspondente.

Exemplo 2 : Cápsulas com 100 mg de L-dopa sob a forma de microcomprimidos e com 28,5 mg de cloridrato de benserazida

Num misturador misturam-se 9 kg de L-dopa com 2,7 kg de metil-hidroxipropilcelulose (viscosidade de uma solução a 2 %; 15 000 cP), 9 kg de alginato de sódio, 9 kg de hidrogenofosfato de cálcio e 0,06 kg de estearato de magnésio até se obter uma mistura homogénea. A mistura é submetida a compressão para formar comprimidos biconvexos de 2 mm de diâmetro e com uma espessura de 2 mm. Os comprimidos são revestidos com uma película resistente ao suco gástrico de acordo com as técnicas habituais. Para este fim é possível por exemplo seguir o procedimento seguinte:

Numa solução de 45 g de carboximetilcelulose sódica em 1 000 g de água purificada suspendem-se 24 g de dióxido de titânio e 240 g de talco.

Em seguida adicionam-se 54 g de 1,2-propilenoglicol e 597 g de água. Esta suspensão é incorporada com agitação em 1500 g de uma dispersão aquosa de um copolímero aniónico (50:50) com base em ácido metacrílico e acrilato de metilo (Eudragit ^(R) L 30 D).

Sobre 1 kg de comprimidos depositaram-se 500 g da suspensão de lacagem conforme descrito. A operação é por exemplo efectuada utilizando um aparelho de revestimento de leito fluidizado com uma temperatura de entrada do ar de 40 a 50°C e uma temperatura máxima de saída do ar de 40°C.

Misturam-se 570 g de cloridrato de benserazida com 420 g de lactose, 6 g de estearato de magnésio

e 4 g de dióxido de silício de alto grau de dispersão.

Enchem-se cápsulas de gelatina dura do tamanho 0 com 50 mg de cada cápsula desta mistura em conjunto com 369 mg em cada cápsula dos comprimidos lacados anteriormente preparados.

Cada cápsula de gelatina dura contém 100 mg de L-dopa sob a forma de microcomprimidos que tomam neste caso o lugar dos agregados ou grânulos e 28,5 mg de clo-ridrato de benserazida.

A libertação do L-dopa foi determinada de modo análogo ao do Exemplo 1 de acordo com a técnica da USP XXI mas neste caso com uma velocidade de rotação das pás de 50 rotações por minuto.

A libertação de L-dopa foi a seguinte:

após	1 hora	0,5	a	1,5 %	}	em HCl 0,06 M
	2 horas	2	a	4 %		
	3 horas	23	a	27 %	}	
	4 horas	50	a	55 %		em tampão de
	5 horas	71	a	76 %	}	fosfato de
	6 horas	82	a	88 %		pH 6,8
	7 horas	superior a		90 %		

REIVINDICAÇÕES

- 1^a -

Processo para a preparação de um produto para administração peroral contendo como princípio activo L-dopa sob a forma de agregados e um inibidor de descarboxilase ou sais destes compostos com ácidos ou bases fisiologicamente aceitáveis sob a forma de um preparado de combinação para utilização simultanea ou isolada caracterizado por

se incorporar e se homogeneizar 1 parte em peso do inibidor de descarboxilase e 0,5 a 100 partes em peso de L-dopa, podendo os principios activos referidos apresentar-se também sob a forma dos seus sais com ácidos ou com bases fisiologicamente aceitáveis, em conjunto com substâncias veiculares e/ou diluentes ou adjuvantes a uma temperatura entre 10 e 80°C, formar com a mistura assim obtida agregados que são eventualmente cobertos com um revestimento e encher com os agregados cápsulas da dimensão correspondente de tal forma que uma unidade de dosagem contenha 10 a 100 mg de inibidor de descarboxilase e 50 a 1000 mg de L-dopa.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por cada unidade de dosagem conter 25 a 50 mg de inibidor de descarboxilase e 100 a 500 mg de L-dopa (sob a forma de agregados).

Processo de acordo com uma ou várias das reivindicações anteriores
caracterizado por

se processar 1 parte em peso do inibidor de descarboxilase e 0,5 a 100 partes em peso de L-Dopa, podendo os principios activos referidos apresentar-se também sob a forma dos seus sais com ácidos ou com bases fisiologicamente aceitáveis,
incorporando

- a) o inibidor de descarboxilase com adjuvantes e substâncias veiculares habituais de modo a formar uma mistura sólida; e
- b) O L-Dopa com adjuvantes e substâncias veiculares habituais de modo a formar agregados, os quais são eventualmente revestidos com uma película de uma substância de revestimento e se encherem cápsulas com as formulações desse modo obtidas separadamente ou em conjunto.

Processo de acordo com uma ou várias das reivindicações anteriores
caracterizado por

se processar 1 parte em peso do inibidor de descarboxilase e 0,5 a 100 partes em peso de L-Dopa, podendo os principios activos referidos apresentar-se também sob a forma dos seus sais com ácidos ou com bases fisiologicamente aceitáveis,
incorporando

- a) o inibidor de descarboxilase com pelo menos um adjuvante escolhido de entre os grupos constituidos por manitol, sorbitol, lactose, amido e celulose, granu-

lando a mistura eventualmente com uma solução aquosa de gelatina ou com uma solução de copolímeros de acetato de vinilo-vinilpirrolidona ou com uma solução de amido e misturando a mistura ou o granulado com estearato de magnésio e dióxido de silício de alto grau de dispersão bem como eventualmente também com amido e/ou com celulose e comprimindo eventualmente para formar comprimidos e

- b) o L-Dopa com pelo menos um adjuvante escolhido de entre o grupo constituido por celulose, derivados de celulose, lactose, amido, manitol, sorbitol, polissorbato, sacarose e glutose, eventualmente com adição de um agente de ligação como por exemplo polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona, gelatina ou derivados de celulose sob a forma de soluções e formando agregados que eventualmente são revestidos com uma película de uma substância de revestimento,
ou
introduzindo o L-Dopa com ou sem um agente de ligação em agregados neutros (sem substância activa, designadamente por "nonpareilles") que em seguida são eventualmente revestidos com uma película de uma substância de revestimento
e em seguida combinando os preparados a) e b), eventualmente após o enchimento em cápsulas, podendo também o enchimento de a) e de b) ser efectuado em conjunto, sob a forma de uma embalagem de um medicamento, de tal modo que em cada unidade de dosagem estejam contidos 10 a 100 mg do inibidor de descarboxilase e 50 a 100 mg de L-Dopa.

ser Benserazida ou Carbidopa.

- 6^a -

Processo para a preparação de uma composição farmaceutica útil para o tratamento do parkinsonismo caracterizado por se incorporar como substância activa um produto obtido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores.

- 7^a -

Processo para a preparação de L-Dopa sob a forma de agregados que contém 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase para combinação com a administração simultânea ou separada de um inibidor de descarboxilase para o tratamento do parkinsonismo caracterizado por

- a) se incorporar 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase a uma temperatura entre 10 a 80°C com adjuvantes e substâncias veiculares habituais e comprimir a mistura para formar agregados com um diâmetro entre 0,1 e 2 mm, ou por
- b) amassar uma mistura de 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase e adjuvantes e substâncias veiculares habituais a uma temperatura entre 10 e 60°C com um solvente habitual e pressionar a massa plástica obtida através de um tamiz, fragmentar o produto extrudido resultante e secá-lo, ou por

- c) fazer gotejar 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase a uma temperatura entre 10 e 80°C numa massa fundida de uma substância gordurosa ou de uma cera e deixar solidificar as gotículas obtidas, ou por
- d) integrar em agregados neutros 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase a uma temperatura entre 10 e 60°C com ou sem um agente de ligação ou por
- e) ligar 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase a partículas de um permutador iônico ácido e eventualmente revestir os agregados obtidos de acordo com as operações a) a e) com pelo menos uma substância de revestimento habitual.

- 8^a -

Processo de acordo com uma ou várias das reivindicações anteriores caracterizado por se incorporar 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase com pelo menos um adjuvante escolhido de entre o grupo constituido por celulose, derivados de celulose, lactose, amido, manitol, sorbitol, polisorbato, sacarose, glucose, alginato de sódio e alginato de sódio/sais de cálcio eventualmente com adição de agentes de ligação como por exemplo polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo-vinilpirrolidona, gelatina ou derivados de celulose sob a forma de soluções e formar agregados a partir da mistura resultante, revestir estes agregados eventualmente com uma substância de revestimento habitual ou integrar em agregados neutros L-Dopa com pelo menos um dos adjuvantes referidos e em seguida eventualmente revestir igualmente estes agregados com uma substância de revestimento habitual.

- 9^a -

Processo de acordo com uma ou várias das reivindicações anteriores caracterizado por se incorporar 50 a 1000 mg de L-Dopa e eventualmente 10 a 100 mg de um inibidor de descarboxilase com pelo menos um polímero ou um hidrocolóide hidrófilo eventualmente com adição de agentes de ligação e/ou solventes habituais e formarem agregados com a mistura assim obtida ou integrar em agregados neutros a mistura de L-Dopa e revestir os agregados obtidos com uma película de revestimento resistente ao suco gástrico.

- 10^a -

Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se utilizar como polímero ou hidrocolóide hidrófilo pelo menos uma das seguintes substâncias: derivados de celulose, homopolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, pectina, gomas hidrofílicas ou alginatos bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemanha em 31 de Dezembro de 1987, sob o nº P 37 44 646.0.

Lisboa, 28 de Dezembro de 1988

9 AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO SINERGÍSTICA DE INIBIDORES DE DESCARBOXILASE E DE L-DOPA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE A CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um produto para administração peroral contendo como princípio activo L-Dopa sob a forma de agregados e um inibidor de descarboxilase ou sais destes compostos com ácidos ou bases fisiologicamente aceitáveis sob a forma de um preparado de combinação para utilização s imultânea ou isolada que compreende misturar-se e homogeneizar-se parte em peso do inibidor de descarboxilase e 0,5 a 100 partes em peso de L-Dopa, podendo os principios activos referidos apresentar-se também sob a forma dos seus sais com ácidos ou com bases fisiologicamente aceitáveis, em conjunto com substâncias veiculares e/ou diluentes ou adjuvantes a uma temperatura entre 10 a 80°C, formar a mistura assim obtida agregados que são eventualmente cobertos com um revestimentoe encher com os agregados cápsulas da dimensão correspondente de tal forma que uma unidade de dosagem contenha 10 a 100 mg de inibidor de descarboxilase e 50 a 1000 mg de L-Dopa.