



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 137 350**

⑤① Int. Cl.⁶: A61K 9/08

A61K 9/10

A61K 31/195

A61K 47/38

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **94901148.0**

⑧⑥ Fecha de presentación : **29.11.1993**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 670 713**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.1995**

⑤④ Título: **Formulación farmacéutica.**

③① Prioridad: **30.11.1992 SE 9203594**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.1999

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.1999

⑦③ Titular/es: **Neopharma Production AB**
Kungsangsvagen 31
753 23 Uppsala, SE

⑦② Inventor/es: **Nyström, Christer;**
Paalzow, Lennart y
Aquilonius, Sten-Magnus

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Formulación farmacéutica.

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intraduodenal. Más específicamente, la invención se refiere a dicha formulación farmacéutica que comprende por lo menos un agente farmacológicamente activo que tiene una solubilidad limitada en agua. Aún más específicamente, la invención se refiere a dicha formulación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y que comprende L-DOPA o un agente que tenga propiedades similares. El término "solubilidad limitada" se usa en esta solicitud de patente para referirse a sustancias con solubilidad baja en agua y a sustancias farmacológicamente activas en las que la dosis unitaria terapéuticamente activa excede a la solubilidad en agua. La solubilidad de la L-DOPA en agua es aproximadamente 5 mg/ml y esta patente cubre fármacos con solubilidad tanto mayor como menor que la solubilidad de la L-DOPA.

La L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina) ha encontrado un gran uso para el tratamiento de pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson y usualmente se consiguen buenos resultados con dicho tratamiento. Sin embargo, es importante en dicho tratamiento mantener un nivel estable del agente activo en la sangre del paciente y frecuentemente esto ha sido difícil de conseguir en formas de administración más convencionales, como administración oral de comprimidos o cápsulas.

También ha sido difícil preparar formas de dosificación líquidas porque el compuesto L-DOPA tiene una solubilidad muy baja en agua por lo que se han de administrar grandes volúmenes de líquido para dar al paciente una dosis adecuada. En varias publicaciones, se ha indicado que la administración intraduodenal de soluciones acuosas de fármacos tiene varias ventajas con respecto a la administración oral de comprimidos, suspensiones y soluciones (por ejemplo, Watari et al., J. Pharmacokinet. Biopharm., octubre de 1983, 11 (5), pág. 529-545). Especialmente, la variación de la concentración plasmática de un fármaco se reduce sustancialmente usando la ruta intraduodenal, debido principalmente a que se evita el efecto de las variaciones de los tiempos de vaciado gástrico. Sin embargo, para fármacos con solubilidad limitada en agua, el fármaco en forma suspendida es también una posibilidad interesante para administración intraduodenal. Además, el compuesto L-DOPA es bastante sensible a la oxidación y se descompone en soluciones que están en contacto con el aire atmosférico. Estos problemas han descartado prácticamente el uso de soluciones acuosas de L-DOPA en terapia.

Para eliminar las desventajas mencionadas, se ha administrado L-DOPA intraduodenalmente mediante un catéter intraduodenal a través de la pared abdominal del paciente o mediante un catéter nasoduodenal. La formulación administrada consiste entonces en una suspensión de L-DOPA en un vehículo acuoso con lo que se evita el problema de la baja solubilidad del fármaco. Este procedimiento ha dado resultados muy buenos en cuanto a mantener un nivel estable de L-DOPA en la sangre del paciente. Pero, para obtener una

preparación útil se han de considerar aún dos problemas más. Primero, el riesgo de sedimentación de partículas del fármaco durante su almacenamiento y distribución (referido en esta patente como estabilidad física). Segundo, la inestabilidad química de la L-DOPA debido a oxidación.

Con la presente invención se eliminan en gran medida los inconvenientes antes mencionados. De acuerdo con la invención, se proporciona una formulación farmacéutica para administración intraduodenal, que comprende por lo menos un agente farmacológicamente activo con una solubilidad limitada en un vehículo acuoso. Lo que caracteriza a la invención es que el agente farmacológicamente activo tiene un tamaño de partículas que no excede de 20 μm y que el vehículo acuoso tiene una viscosidad de por lo menos 300 mPa.s, medida a una velocidad de cizallamiento moderada. Estas dos características han de ser controladas cuidadosamente para producir una suspensión con estabilidad física aceptable.

Preferiblemente, el agente activo tiene un tamaño de partículas dentro del intervalo de 0,1 a 20 μm y especialmente entre 0,1 y 5 μm .

El agente activo es preferiblemente L-DOPA y por lo menos uno de los agentes es carbidopa o benserazida. El agente activo está preferiblemente en la formulación en una cantidad de 0,01 a 20 por ciento en peso y especialmente de 1 a 5 por ciento en peso.

En una realización preferida de la invención, la formulación farmacéutica se rellena y se almacena con exclusión de oxígeno.

La patente DE-A-2 416 736 describe suspensiones acuosas de agentes farmacéuticos que son difícilmente solubles en agua. Como agente de suspensión se usa una combinación específica obligatoria de tres componentes, a saber, a) celulosa microcristalina, b) un éter de celulosa y/o poli(alcohol vinílico) y/o un copolímero de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, y c) polivinilpirrolidona y/o una goma vegetal y/o un derivado de proteína. La estabilidad obtenida usando esta combinación no es una estabilidad frente a la sedimentación sino una estabilidad frente a la floculación. Además, en esta referencia no está claro si la estabilización se refiere a las partículas de celulosa o al agente farmacéuticamente activo.

Con la presente invención ha sido posible conseguir un efecto terapéutico muy ventajoso contra la enfermedad de Parkinson por administración intraduodenal de L-DOPA, que tiene una solubilidad muy baja en agua. La estabilidad química de la L-DOPA en un medio acuoso es también mejorada por esta invención en un grado muy inesperado.

En el dibujo, la figura 1 muestra una gráfica de la concentración plasmática de L-DOPA en función del tiempo, después de administraciones repetidas de comprimidos de una formulación de L-DOPA de la técnica anterior. La figura 2 muestra las concentraciones plasmáticas de L-DOPA en función del tiempo, después de la infusión intraduodenal de una preparación de L-DOPA de acuerdo con la presente invención.

El uso de un tamaño de partículas muy fino del agente farmacéutico en la presente invención no debe ser confundido con el uso, en la técnica

anterior, de agentes farmacéuticos, como griseofulvina, en forma finamente dividida. Este uso de la técnica anterior ha servido sólo para incrementar la velocidad de disolución y, como consecuencia, la biodisponibilidad del agente activo y, en este caso, no se desea una viscosidad elevada de la formulación porque podría originar una biodisponibilidad reducida. Así, el objeto de usar un tamaño de partículas muy fino en las formulaciones de la presente invención no es conseguir una biodisponibilidad incrementada sino incrementar la estabilidad física de la formulación. En la presente formulación, esto se consigue usando una calidad de partículas muy finas del fármaco, en combinación con el medio acuoso viscoso. También fue inesperado que la estabilidad química de la L-DOPA fuese aceptable en este medio acuoso. La buena estabilidad química se consiguió por la exclusión de oxígeno atmosférico y usando un medio acuoso de viscosidad elevada.

En el trabajo con la presente invención, se ha usado el denominado diámetro volumétrico en peso, medido mediante la técnica de Coulter. Además, se puede calcular la distribución del tamaño de las partículas no sólo referida al peso, sino que también puede ser expresada en número, longitud y superficie, cuando los valores son menores que los dados en la presente descripción de la invención.

Un procedimiento alternativo de expresar la finura de las partículas es la superficie específica, expresada normalmente en m^2/g . En el caso presente, dichas mediciones se han realizado mediante una técnica de permeabilidad a los gases. Se puede decir que estos valores corresponden al área de la superficie externa o superficie de envoltura de las partículas. Expresado de esta manera, el tamaño máximo de partículas dado anteriormente ($20\ \mu\text{m}$) corresponderá a un valor de por lo menos $0,5\ \text{m}^2/\text{g}$. El intervalo de $0,1$ a $20\ \mu\text{m}$ corresponderá a un intervalo de $0,5$ a $25\ \text{m}^2/\text{g}$. Como se ha indicado anteriormente, el agente farmacológicamente activo debe estar suspendido en un vehículo acuoso que tenga una viscosidad de por lo menos $300\ \text{mPa}\cdot\text{s}$, medida a una velocidad de cizallamiento moderada, y que sea preferiblemente de naturaleza plástica o pseudoplástica. Las propiedades plásticas o pseudoplásticas significa que la viscosidad del vehículo o excipiente disminuirá durante la agitación, esto es, lo que se denomina dilución por cizallamiento. Esta reducción de la viscosidad hace que el vehículo líquido acuoso sea más fácil de bombear a través de tubos con un diámetro interior pequeño del tipo usado en esta invención. El grado de plasticidad o pseudoplasticidad puede ser expresado por varias medidas, de acuerdo con principios bien establecidos y documentados publicados en la bibliografía. Generalmente, cuando en esta invención se haga referencia a un valor de la viscosidad, el valor se refiere a la viscosidad cuando el vehículo líquido está moderadamente agitado, agitación que corresponde a una velocidad de cizallamiento inferior a aproximadamente $500\ \text{s}^{-1}$ pero superior a aproximadamente $20\ \text{s}^{-1}$, esto es, la viscosidad cuando el vehículo está casi en reposo. Una velocidad de cizallamiento típica que representa dicha

condición de reposo es $5\ \text{s}^{-1}$.

Dicho vehículo es usualmente una dispersión o suspensión acuosa de un coloide farmacéuticamente aceptable, como un coloide soluble en agua o hinchable en agua del tipo de hidrato de carbono o polisacárido o de naturaleza sintética o semisintética. Como ejemplos de dichos coloides, se pueden mencionar éteres y otros derivados de celulosa (como metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica), almidones y derivados del almidón, gomas y coloides vegetales (como goma de xantano, goma guar, pectina, agar, alginatos y dextrano) y otros polisacáridos y derivados de los mismos. Además, también se pueden usar coloides solubles en agua o hinchables en agua de origen sintético o semisintético, como carbómeros (carboxipolimetilenos; nombre comercial Carbopol®) con la condición de que sean farmacéuticamente aceptables para el sistema de administración duodenal.

El vehículo acuoso debe tener preferiblemente una viscosidad a agitación moderada (velocidades de cizallamiento entre 20 y $500\ \text{s}^{-1}$) dentro del intervalo de 300 a $5.000\ \text{mPa}\cdot\text{s}$ y especialmente dentro del intervalo de 500 a $2.000\ \text{mPa}\cdot\text{s}$. A mayores intensidades de agitación (velocidad de cizallamiento superior a $500\ \text{s}^{-1}$), la viscosidad debe estar preferiblemente dentro del intervalo de 10 a $1.000\ \text{mPa}\cdot\text{s}$ y especialmente dentro del intervalo de 50 a $500\ \text{mPa}\cdot\text{s}$. Se puede obtener una viscosidad adecuada ajustando dentro de un intervalo adecuado el peso molecular del coloide usado. A su vez, se puede ajustar el peso molecular seleccionando un grado adecuado de polimerización, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, se puede ajustar la viscosidad seleccionando una concentración adecuada del coloide en el sistema acuoso.

Los coloides preferidos a usar en el vehículo acuoso son metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa y carbómeros (carboxipolimetilenos, nombre comercial Carbopol®).

La formulación de la invención se prepara dispersando finamente el agente activo en el vehículo acuoso usando procedimientos y aparatos bien conocidos por los expertos en la materia. Se ha indicado que es inesperadamente fácil conseguir la dispersión fina necesaria. Esta es una ventaja importante adicional de la invención.

Las formulaciones de la invención pueden contener otros agentes adicionales bien conocidos por los expertos en la materia. Como ejemplos de dichos agentes, se pueden mencionar estabilizadores, antioxidantes, agentes conservantes y agentes reguladores del pH. Dichos agentes adicionales se pueden añadir a las formulaciones antes, durante o después del procedimiento de dispersión.

Las formulaciones preparadas de la invención se dispensan posteriormente en envases adecuados para la administración intraduodenal. Dichos envases pueden tener un volumen de aproximadamente $100\ \text{ml}$ que, en las evaluaciones realizadas, ha sido un volumen adecuado para contener 2 por ciento de L-DOPA para el tratamiento exitoso de pacientes adultos que padecen enfermedad grave de Parkinson. La dosis a administrar durante un período dado de tiempo debe ser determinada por

el médico en base a criterios tales como edad y peso del paciente y gravedad de la dolencia.

Como se ha indicado anteriormente, una característica importante de la invención es que las formulaciones se preparan y se almacenan con exclusión de oxígeno. Así, la formulación puede ser dispensada en envases del tipo de bolsas de un material laminar de plástico que tiene una permeabilidad baja al oxígeno. Además, el llenado de estos envases se puede realizar de tal manera que primero se extrae todo el aire de los envases, después de lo cual se bombea la cantidad deseada de la dispersión dentro de los envases y posteriormente se cierran herméticamente los envases. Los envases van provistos también de un conducto de salida, que inicialmente está cerrado herméticamente y que sólo se abre inmediatamente antes de conectar el conducto a un catéter para la administración intraduodenal. Con esta disposición, el envase también puede ser vaciado completamente sin necesidad de una válvula de aire en el envase.

El envase con la formulación de la invención se coloca usualmente en un tipo de estuche destinado a ser llevado por el paciente. Dichos estuches son conocidos y van provistos de un dispositivo de bombeo para administrar una cantidad medida de la formulación en un tiempo dado.

En un ensayo, se comparó la estabilidad entre una suspensión de L-DOPA preparada de acuerdo con la presente invención, que había sido almacenada con exclusión completa de aire, y una suspensión acuosa que había sido almacenada en un envase que contenía una cierta cantidad de aire. Después de diez semanas de almacenamiento, la cantidad de L-DOPA degradada en el envase que contenía aire había disminuido a 75 %, mientras que no se observó degradación en la L-DOPA que había sido almacenada con exclusión completa de aire.

Los ensayos demostraron también que el oxígeno presente en el aire encima de la suspensión era el principal responsable de la degradación. Parece que el oxígeno disuelto en la fase acuosa es sólo de menor importancia en el procedimiento de degradación.

La invención ha sido descrita principalmente con referencia a L-DOPA como agente farmacológicamente activo. Sin embargo, se ha de indicar que la invención no está limitada sólo a este agente sino que es aplicable a todos los casos en los que se ha de administrar en forma de suspensión acuosa un agente farmacológicamente activo con solubilidad limitada en agua o que es más estable en forma dispersa.

A continuación se describe adicionalmente la presente invención mediante dos ejemplos, incluyendo gráficas con resultados clínicos. Sin embargo, el posible intervalo de diseño y formulación de la presente invención no está limitado en modo alguno a los ejemplos dados.

Ejemplo 1

En este ejemplo se suspendieron los ingredientes activos L-DOPA y carbidopa en una solución acuosa viscosa de metilcelulosa y posteriormente se administraron intraduodenalmente mediante una bomba portátil. Los ingredientes activos L-DOPA y carbidopa se trituraron en seco en un molino de dos discos giratorios de púas, de

gran velocidad (Alpine 63C, Alemania). El grado de finura de los fármacos triturados se determinó mediante una técnica de permeabilidad [Alderborg, Duberg y Nyström, Powder Technol., 41, 49 (1985)], encontrándose que era 1,3 m²/g.

Hay que indicar aquí que, para obtener el grado elevado necesario de finura de las partículas, también se pueden usar otras técnicas de trituración bien conocidas por los expertos en la materia.

Los fármacos triturados se suspendieron después en una solución acuosa de metilcelulosa 1.500 (calidad E) del 1,8 por ciento en peso a temperatura ambiente (22±2°C). La viscosidad de la solución de metilcelulosa, determinada a una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 20 s⁻¹, era 1.300 mPa.s. Para conseguir una desaglomeración adecuada, la suspensión se agitó mediante un agitador magnético y posteriormente se trató ultrasónicamente durante dos minutos. Las concentraciones de L-DOPA y carbidopa fueron 2,0 y 0,5 por ciento en peso, respectivamente.

Después, la suspensión bien dispersada se rellenó en estuches (con una bolsa flexible de plástico) de 100 ml. Antes del llenado, se hizo el vacío en las bolsas lo cual originó un espacio de cabeza mínimo y, por lo tanto, un contenido mínimo de oxígeno en el estuche relleno. Los estuches se almacenaron después en un refrigerador durante no más de 48 horas. Sin embargo, este corto tiempo de almacenamiento no es un requisito necesario para el uso de la presente invención. Por el contrario, se ha demostrado que la estabilidad química (principalmente la evitación de la oxidación de los ingredientes activos) se puede mantener durante más de dos meses sin una degradación significativa o incluso sin oscurecimiento de la suspensión. Con respecto a la estabilidad física (sedimentación de partículas de fármaco suspendidas), está relacionada con la combinación de finura de las partículas del fármaco y viscosidad del medio de dispersión. En el ejemplo presente, no se notó sedimentación significativa.

Se compararon los efectos clínicos de la presente invención con la terapia convencional de administración oral de comprimidos de Sinemet® y de comprimidos de depósito de Sinemet®. Sinemet® es una marca registrada de una preparación de L-DOPA y carbidopa, de Merck Sharp and Dohme, Estados Unidos. Los resultados se presentan en las figuras 1 y 2 del dibujo. Los resultados muestran que las concentraciones plasmáticas de L-DOPA, después de administrar las formulaciones de comprimidos, variaron sustancialmente con concentraciones máximas después de cada toma de comprimido, seguidas de una caída rápida de las concentraciones hasta la toma de la siguiente dosis. Variaciones pronunciadas en los perfiles de la concentración sanguínea de L-DOPA y también entre individuos es un factor de complicación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Estas variaciones son causadas en gran medida por variaciones de los tiempos de vaciado gástrico.

Después de la administración intraduodenal de la presente invención, las concentraciones plasmáticas de L-DOPA fueron estables durante el período de administración.

La movilidad de los pacientes fue mejor, con menor incidencia tanto de hipomovilidad como de hipermovilidad cuando se administró L-DOPA en forma de infusiones intraduodenales durante el día, en comparación con el tratamiento oral optimizado de pacientes con comprimidos de Sine-

Ejemplo 2

Para ilustrar adicionalmente la posibilidad de obtener una preparación físicamente estable, se ensayó el uso de un vehículo acuoso pseudoplástico.

Se investigó durante 14 días la estabilidad física de una suspensión de L-DOPA, preparada de 0,3% p/p de Carbopol® 934P y 2% p/p de L-DOPA. La suspensión se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1. Se prepararon cuatro estuches de la suspensión y se almacenaron dos estuches a 37°C y los otros dos a temperatura ambiente. Durante todo el período del experimento, no se aplicó agitación para similar la sedimentación durante el almacenamiento de la suspensión. Se recogieron muestras duplicadas y se determinaron sus concentraciones de L-DOPA. Los resultados se dan en la Tabla 1. Las concentraciones de L-DOPA se determinaron usando un procedimiento de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica.

TABLA 1

Estabilidad física de una suspensión de L-DOPA del 2% (p/p) con Carbopol® 934P al 0,3% (p/p) como vehículo [valor medio desviación típica (σ)]

Día de ensayo	Temperatura (°C)	Concentración de L-DOPA % p/p	(σ)
0		1,87	(0,07)
1	20	1,99	(0,12)
	37	1,99	(0,18)
2	20	1,96	(0,05)
	37	1,96	(0,09)
7	20	1,92	(0,05)
	37	1,92	(0,06)
14	20	2,02	(0,04)
	37	2,06	(0,04)

Los resultados de la Tabla 1 muestran claramente que no tuvo lugar sedimentación de partículas de L-DOPA durante el período de ensayo de 14 días. Al mismo tiempo, la suspensión basada en Carbopol® 934P fue fácil de bombear a través de tubos del mismo diámetro interior que los usados en la aplicación clínica de esta invención. En realidad, el Carbopol® 934P a concentraciones mucho mayores del 0,3% (p/p) puede ser bombeado sin ningún problema, aunque esta concentración fue claramente suficiente para mantener la L-DOPA en suspensión. Este efecto combinado del Carbopol® 934P y de otros vehículos plásticos o pseudoplásticos es debido al denominado efecto de dilución por cizallamiento. Cuando están en reposo, estos vehículos tienen una estructura muy viscosa, mientras que esta estructura cambia instantáneamente al aplicar fuerzas de agitación, como las de bombeo.

Estos resultados demuestran que, usando la presente invención, es posible administrar dosis elevadas de fármacos con solubilidad limitada usando un volumen pequeño de un vehículo acuoso (en este ejemplo 100 ml) del fármaco formulado. Las variaciones inesperadamente pequeñas de las concentraciones plasmáticas del fármaco después de la infusión intraduodenal de acuerdo con la presente invención se consiguieron usando una calidad de partículas extremadamente finas de los fármacos junto con una viscosidad elevada del medio de dispersión en reposo.

Por lo tanto, esta invención facilita no sólo la administración de dosis elevadas durante infusiones de larga duración de fármacos con solubilidad limitada en agua sino que también la administración de L-DOPA preparada con las técnicas descritas en esta solicitud de patente originó efectos clínicos superiores en pacientes con síntomas avanzados de la enfermedad de Parkinson.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para administración intraduodenal, que comprende por lo menos un agente farmacológicamente activo que tiene una solubilidad en agua baja de forma que la dosis unitaria terapéuticamente activa del citado agente excede a su solubilidad en agua y que está suspendido en un vehículo acuoso, **caracterizada** porque el citado agente activo tiene un tamaño de partículas que no excede de 20 μm y porque el citado vehículo tiene una viscosidad de por lo menos 300 mPa.s, medida a una velocidad de cizallamiento moderada, inferior a aproximadamente 500 s^{-1} pero superior a aproximadamente 20 s^{-1} .

2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el agente activo tiene un tamaño de partículas en el intervalo de 0,1 a 20 μm , preferiblemente de 0,1 a 5 μm .

3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el agente activo es L-DOPA y por lo menos uno de los agentes es carbidopa y benserazida.

4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** porque contiene el agente activo en una cantidad de 0,01 a 20 por ciento en peso, preferiblemente de

0,1 a 5 por ciento en peso.

5. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizada** porque el vehículo es una dispersión o solución acuosa de un coloide soluble en agua o hinchable en agua del tipo de hidrato de carbono o polisacárido, o de origen sintético o semisintético.

6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque el vehículo es de naturaleza plástica o pseudoplástica.

7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque el vehículo es una solución de metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o carboxipolimetileno o una mezcla de cualquiera de estos materiales.

8. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, **caracterizada** porque el vehículo tiene una viscosidad, medida a una velocidad de cizallamiento moderada, en el intervalo de 300 a 5.000 mPa.s, preferiblemente de 500 a 2.000 mPa.s.

9. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que contiene L-DOPA y por lo menos uno de los compuestos carbidopa y benserazida como agentes activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

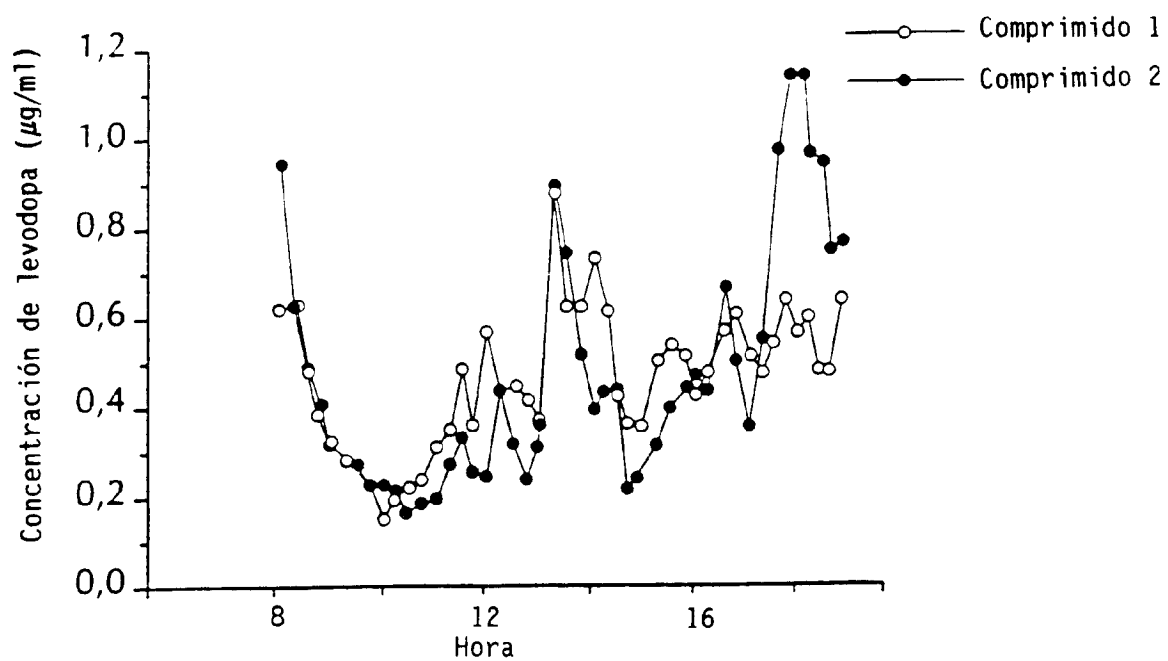


FIG.1

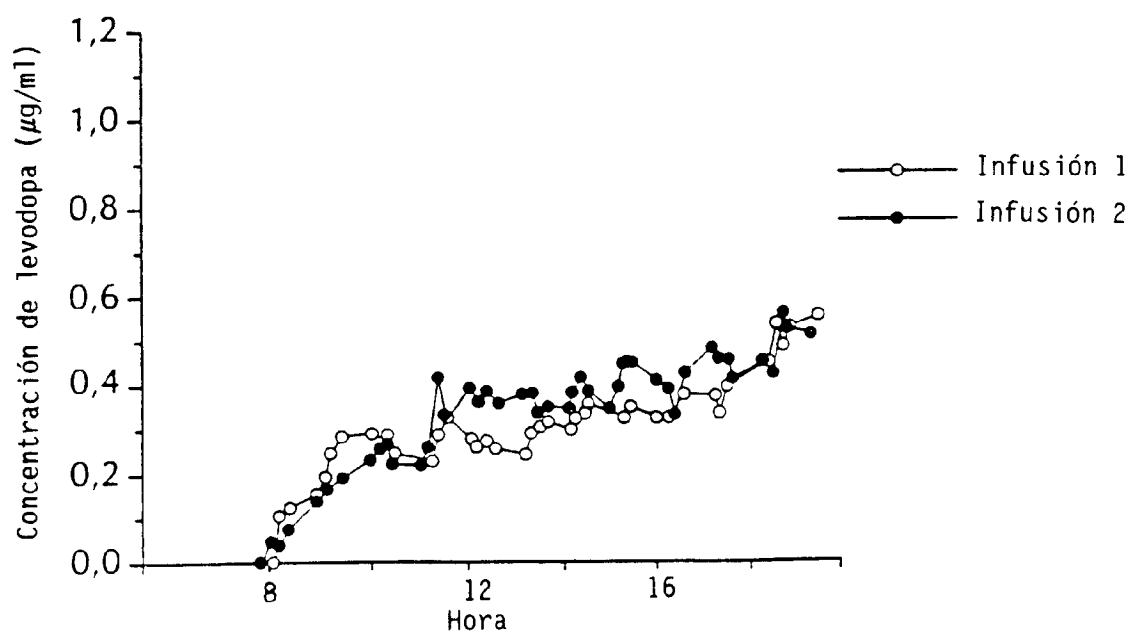


FIG.2