

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 132**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61P 5/50	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01) A61P 9/04	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01) A61P 5/48	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01) A61P 3/12	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2009** **E 10190054 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023** **EP 2316423**

54 Título: **Formulaciones de películas transmucosas de agonistas de dopamina**

30 Prioridad:

14.01.2008 US 20930 P
23.06.2008 US 144620

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

73 Titular/es:

VEROSCIENCE LLC (100.0%)
1334 Main Road
Tiverton RI 02878, US

72 Inventor/es:

CINCOTTA, ANTHONY H.;
NIVOROZHKIN, ALEX y
LANDRAU, NELSON

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 964 132 T3

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 (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de películas transmucosas de agonistas de dopamina

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud es una divisional de la solicitud anterior n.º 12/402.694, presentada el 12 de marzo de 2009, que es una continuación en parte de la solicitud estadounidense anterior n.º 12/144.620, presentada el 23 de junio de 2008, y reivindica la prioridad de la solicitud provisional n.º 61/020.930 presentada el 14 de enero de 2008 y de la solicitud provisional n.º 60/945.562, presentada el 21 de junio de 2007. La solicitud anterior 12/402.696 también es una continuación del documento PCT/US09/00268, presentado el 14 de enero de 2009, que es una continuación en parte de la solicitud anterior n.º 12/144.620, presentada el 23 de junio de 2008.

15 Campo de la invención

La presente invención proporciona una forma de dosificación de película transmucosa que comprende, en peso: el 2-20% de un agonista de dopamina seleccionado de agonistas de dopamina D₁, agonistas de dopamina D₂ y combinaciones de un agonista de dopamina D₁ y un agonista de dopamina D₂, el 0,5-10% de agente de formación de película, el 2-20% de potenciador de la estabilización, el 20-95% de potenciadores de la bioadhesión, el 3,8-45% de ciclodextrina.

25 Antecedentes de la invención

Los agonistas de dopamina son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades tales como migraña, enfermedad de Parkinson, acromegalia, hiperprolactinemia, prolactinoma, galactorrea, amenorrea y trastornos metabólicos. Normalmente se ha preferido administrar agonistas de dopamina en formas de comprimidos y cápsulas. Sin embargo, la administración de agonistas de dopamina a través del intestino está sujeta a varios problemas.

Los agonistas de dopamina absorbidos a través de la mucosa gástrica o intestinal del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, experimentan normalmente un extenso metabolismo de "primer paso" y destrucción por las vísceras, principalmente el hígado, dando como resultado que un porcentaje muy pequeño de una dosis administrada alcance la circulación sistémica. El metabolismo de primer paso resulta de la inactivación de fármaco administrado por vía oral en el intestino y el hígado, antes de que el fármaco alcance la circulación sistémica para su suministro a otros órganos y tejidos del organismo. Por consiguiente, las dosis orales de compuestos para uso medicinal que están sujetos a metabolismo de primer paso para uso medicinal deben ser lo suficientemente altas como para compensar la pérdida de fármaco inicial sustancial, de modo que cantidades suficientes de los fármacos alcanzan la circulación sistémica para producir un beneficio terapéutico.

La absorción de agonistas de dopamina a través de la mucosa gástrica o intestinal también puede ser problemática porque los agonistas de dopamina y sus metabolitos pueden provocar efectos secundarios no deseados (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y diarrea). La necesidad de usar dosificaciones aumentadas para compensar el metabolismo de primer paso con el fin de lograr eficacia terapéutica aumenta la probabilidad de efectos secundarios GI no deseados.

El metabolismo de primer paso y la exposición visceral pueden evitarse sustancialmente mediante formas de dosificación de fármaco parenterales que proporcionan la administración y la absorción sustancial de agonistas de dopamina a través de una vía o vías distintas de la mucosa gástrica y/o intestinal. Las formas de dosificación de fármaco parenterales también proporcionan de manera beneficiosa un mecanismo para reducir la cantidad de dosificación de agonista de dopamina terapéutico global, en la medida en que no es necesario superar el metabolismo de primer paso.

Sin embargo, la producción de formulaciones parenterales estables que comprenden agonistas de dopamina derivados de cornezuelo del centeno resulta particularmente difícil, dado que los derivados de cornezuelo del centeno son extremadamente lábiles frente a la luz y el agua. Por tanto, los derivados de cornezuelo del centeno deben formularse de una manera que evite la luz y prevenga la hidratación.

Además, las formulaciones útiles para tratar trastornos metabólicos o los elementos clave de los mismos requieren la producción de un perfil farmacocinético particular que tenga en cuenta las fluctuaciones diarias de los niveles de diversas hormonas. Es decir, muchas de las hormonas implicadas en trastornos metabólicos muestran un ritmo circadiano diario de niveles en suero fluctuantes. Tales hormonas incluyen esteroides suprarrenales, por ejemplo, los glucocorticoesteroides, de manera notable cortisol, y prolactina, una hormona secretada por la glándula pituitaria. Estos ritmos diarios proporcionan índices útiles para entender y tratar enfermedades metabólicas. Por ejemplo, la concentración pico de prolactina se produce en diferentes momentos del día en animales delgados y gordos.

El perfil de nivel de prolactina diario normal de un ser humano sano es altamente regular y reproducible, caracterizado por un nivel diurno bajo y relativamente constante seguido por un pico nocturno pronunciado, volviendo a un nivel bajo

durante el día. Véase la patente estadounidense n.º 5.679.685. Alterar el perfil de prolactina de un sujeto que tiene un trastorno metabólico o elemento clave del mismo para que se parezca al de un sujeto sano de la misma especie y sexo puede proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto. Los agonistas de dopamina son agentes útiles para el tratamiento de enfermedad metabólica y/o elementos clave de enfermedad metabólica y pueden usarse para restablecer perfiles de prolactina diarios en sujetos con enfermedad metabólica y/o que muestran elementos clave de la misma a los de seres humanos sanos.

La administración de agonistas de dopamina puede actuar de manera central para reajustar hacia "normales" aquellos acontecimientos neuroendocrinos aberrantes que controlan el metabolismo periférico en sujetos con enfermedad metabólica. Por tanto, la terapia con agonistas de dopamina puede tener un impacto sobre factores etiológicos en el desarrollo y mantenimiento de trastornos metabólicos incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos asociados con obesidad, diabetes tipo 2, prediabetes, riesgo cardiometabólico y/o síndrome metabólico. Debido a su mecanismo de acción central único, esta terapia puede combinarse eficazmente con diversos agentes de acción periférica que seleccionan como diana bioquímica periférica específica que actúa en la manifestación de elementos particulares de enfermedad metabólica que pueden no aliviarse completamente mediante terapia con agonistas de dopamina, tales como inhibidores de HMGCoA reductasa para reducir el colesterol en plasma elevado, agentes antihipertensores para reducir la tensión arterial mediante mecanismos diferentes de los de la terapia con agonistas de dopamina, y agentes antidiabéticos que aumentan el efecto de restablecimiento de agonistas de dopamina sobre el metabolismo de glucosa tales como secretagogos de insulina postprandial o la propia insulina, agentes antiinflamatorios y agentes anticoagulantes.

Existe una necesidad en la técnica de formulaciones mejoradas para administrar agonistas de dopamina, particularmente para el tratamiento de enfermedades metabólicas. Por consiguiente, las formulaciones mejoradas adecuadas para administrar agonistas de dopamina parenterales dadas a conocer en el presente documento evitan problemas y mejoran métodos para tratar eficazmente una enfermedad metabólica asociados con formulaciones de la técnica anterior. Las formulaciones dadas a conocer en el presente documento evitan problemas tales como, por ejemplo, metabolismo de primer paso y producción de efectos secundarios no deseados e influencias sobre la eficacia debido a la gestión del fármaco.

El documento WO 2005/016321 A1 da a conocer un sistema de administración mucoadhesivo para la administración local o sistémica de un agente farmacéutico. El documento US 2007/225379 A1 da a conocer una formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa que comprende al menos un principio activo y un sistema de disolvente. El documento WO 00/32171 A2 da a conocer un dispositivo de administración transmucosa oral autoadhesivo que contiene un agente farmacéuticamente activo que se administra a través de tejidos mucosos en la boca. El dispositivo comprende un polímero de hidrogel seco que se autoadhiere a la superficie mucosa húmeda durante un tiempo suficiente para que se produzca la liberación de agente activo antes de desprenderse. El documento US 2005/220855 A1 da a conocer un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa farmacéutica que contiene al menos una matriz que tiene un principio activo y/o un depósito de principio activo; una barrera de difusión que es permeable al principio activo y está dispuesta sobre el lado de la piel del depósito de principio activo; y un derivado de ergolina o sal del mismo como principio activo para producir un agente para obtener y mantener el ritmo circadiano en terapia con dopamina.

Sumario de la invención

En el presente documento se dan a conocer formulaciones para administrar agonistas de dopamina, incluyendo formulaciones que comprenden uno o más agonistas de dopamina y uno o más agentes de acción periférica, y tales formulaciones para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos.

La presente invención se expone en el juego adjunto de reivindicaciones. La presente invención proporciona una forma de dosificación de película transmucosa que comprende, en peso: el 2-20% de un agonista de dopamina seleccionado de agonistas de dopamina D₁, agonistas de dopamina D₂ y combinaciones de un agonista de dopamina D₁ y un agonista de dopamina D₂, el 0,5-10% de agente de formación de película, el 2-20% de potenciador de la estabilización, el 20-95% de potenciadores de la bioadhesión, el 3,8-45% de ciclodextrina, y opcionalmente el 1-5% de ácido oleico.

En una realización, la película transmucosa muestra un perfil farmacocinético con un T_{máx} en plasma desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de C_{máx} durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

En otra realización, la invención proporciona la forma de dosificación de película transmucosa para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico o al menos un elemento clave del mismo, siendo dicha forma de dosificación adecuada para administración parenteral y mostrando un perfil farmacocinético con un T_{máx} en plasma de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de C_{máx} durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

En otra realización, la invención proporciona la forma de dosificación de película transmucosa para su uso en la reducción de los niveles de norepinefrina en plasma elevados, siendo dicha forma de dosificación adecuada para administración parenteral y mostrando un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ en plasma de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

En otra realización, la invención proporciona la forma de dosificación de película transmucosa para su uso en la reducción de los niveles de prolactina en plasma diurnos mientras se mantiene un aumento de los niveles de prolactina en plasma nocturnos con respecto a niveles de prolactina en plasma diurnos, siendo dicha forma de dosificación adecuada para administración parenteral y mostrando un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ en plasma de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que se aproxima a una cinética de eliminación de primer orden.

En otra realización, la invención proporciona la forma de dosificación de película transmucosa para su uso en la reducción de factores inflamatorios relacionados con el sistema cardiovascular elevados o enfermedad cardiovascular o elementos clave de enfermedad cardiovascular, siendo dicha forma de dosificación adecuada para administración parenteral y mostrando un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ en plasma de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

En una realización, la forma de dosificación de película transmucosa de la presente invención es adecuada para administración parenteral y muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ en plasma de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90 minutos tras la administración, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ dentro de un plazo de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 minutos de $T_{\text{máx}}$, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

En otra realización, la forma de dosificación de película transmucosa de la presente invención es para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico o elemento clave en el que se reducen los niveles de norepinefrina y de prolactina en plasma elevados y se aumenta un nivel de prolactina en plasma nocturno con respecto al nivel de prolactina circulante diurno promedio recién establecido.

Breve descripción de los dibujos (no según la invención)

La figura 1 es un gráfico que muestra un perfil farmacocinético de una formulación de dosificación parenteral para la administración de un agonista de dopamina.

La figura 2 es un gráfico que muestra otro perfil farmacocinético de una formulación de dosificación parenteral para la administración de un agonista de dopamina.

La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento parenteral de 7 días con la formulación 34Gel (10 mg/kg) sobre la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en el modelo de rata de SHR.

La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento parenteral de 7 días con la formulación 34Gel (10 mg/kg) sobre los niveles de insulina en plasma en el modelo de rata de SHR.

La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento parenteral de 7 días con la formulación 34Gel (10 mg/kg) sobre la tensión arterial en el modelo de rata de SHR.

La figura 6 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento parenteral de 7 días con la formulación 34Gel (10 mg/kg) sobre el cambio de peso corporal en el modelo de rata de SHR.

La figura 7 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento parenteral de 7 días con la formulación 34Gel (10 mg/kg) sobre el peso corporal en el modelo de rata de SHR.

La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento parenteral de 7 días con la formulación 34Gel (10 mg/kg) sobre los niveles de endotelina 1 en el modelo de rata de SHR.

Descripción detallada de la invención

En realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación es adecuada para administrar, por ejemplo, uno o más agonistas de dopamina solos o en combinación con uno o más agentes antihipertensores, antihipercolesterolemiantes, antihipertrigliceridémiantes, antiinflamatorios, anticoagulantes o antihiper glucemiantes.

La forma de dosificación muestra atributos fisiológicos, por ejemplo, un perfil farmacocinético que induce determinados efectos neuroendocrinos y permite el tratamiento de trastornos metabólicos y/o elementos clave de los mismos.

La forma de dosificación de la presente invención es particularmente adecuada para el tratamiento de trastornos metabólicos y/o elementos clave de estos trastornos incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes tipo 2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o tolerancia a la glucosa alterada), síndrome metabólico o índices (elementos clave) del mismo (circunferencia de la cintura aumentada, glucosa en plasma en ayunas aumentada, triglicéridos en plasma en ayunas aumentados, reducción del nivel de lipoproteínas de alta densidad en ayunas, tensión arterial aumentada), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular (o elementos clave de la misma, tales como arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular), insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, norepinefrina en plasma elevada, factores inflamatorios relacionados con el sistema cardiovascular elevados, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión o tensión arterial alta, niveles de triglicéridos o ácidos grasos libres postprandiales en plasma aumentados, estrés oxidativo celular o indicadores en plasma del mismo aumentados, estado de hipercoagulación circulante aumentado, enfermedad renal incluyendo insuficiencia renal.

La forma de dosificación de la presente invención y un(os) agente(s) de direccionamiento periférico pueden aplicarse a poblaciones de pacientes específicas según se necesite, por ejemplo, formulaciones de agonista de dopamina + HMGC_oA reductasa para pacientes con diabetes tipo 2 con hipercolesterolemia o medicamento de agonista de dopamina + agente antihipertensor para pacientes con diabetes tipo 2 con mucha hipertensión, y otras combinaciones. Además, esta terapia de combinación de agonista de dopamina + agente de direccionamiento periférico puede presentar un valor y utilidad únicos adicionales si está dentro de una única formulación que permitirá la dosificación apropiada de cada uno de los componentes. En efecto, una(s) formulación/formulaciones de este tipo puede(n) ser la "policápsula" que las comunidades médica y farmacéutica han estado buscando para tratar las múltiples anomalías asociadas con enfermedades metabólicas comunes de diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y/o riesgo cardiometabólico con un medicamento de una única dosificación una vez al día. Las formulaciones parenterales permitirán una baja dosificación óptima del/de los agonista(s) de dopamina tal como se describe en el presente documento así como, en determinadas realizaciones, inhibidores de HMGC_oA reductasa que también experimentan metabolismo hepático de primer paso.

La forma de dosificación de combinación según esta invención también proporciona la capacidad de ajustar a medida la terapia de enfermedad metabólica para cada sujeto que incluye un componente de "restablecimiento" de acción central que aborda la enfermedad metabólica global (hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia) con cualquiera de varios agentes de acción periférica que abordan dianas específicas de enfermedad metabólica (ya sea hipertensión, dislipidemia o hiperglucemia) según pueda necesitarse para cada paciente individual. Al mismo tiempo, la forma de dosificación de combinación según esta invención también permite la administración de dosis más pequeñas de los agonistas de dopamina y agentes de acción periférica y, por tanto, mitigar o evitar completamente los efectos secundarios que pueden estar asociados con la administración de los agonistas de dopamina y los agentes de acción periférica. Por ejemplo, haciendo que el agente antihipertensor periférico alcance concentraciones pico unas pocas horas después del agonista de dopamina, se reduce o evita la posibilidad de hipotensión ortostática así como síncope, o pérdida de consciencia. En otro ejemplo, para combinaciones con inhibidores de HMGC_oA reductasa, pueden usarse dosificaciones inferiores tanto del agonista de dopamina como del inhibidor de HMGC_oA reductasa dado que ambos experimentan metabolismo hepático de primer paso (y para agonistas de dopamina relacionados con cornezuelo del centeno ambos usan realmente la misma ruta de citocromo P450-3A para el metabolismo). Si el inhibidor de HMGC_oA reductasa se libera después del agonista de dopamina, entonces hay menos probabilidad de interacción de competencia en el hígado para el metabolismo, una circunstancia beneficiosa ya que esto permite una mejor predicción de la dosis circulante para cada compuesto. Esto reducirá los posibles efectos secundarios sobre el dolor muscular que pueden observarse con cada uno de estos agentes. En un ejemplo adicional, para combinaciones de los agonistas de dopamina con secretagogos de insulina (por ejemplo, secretagogos de insulina continuos o, preferiblemente, postprandiales), tales formulaciones permiten la dosificación una vez al día, las formulaciones según esta invención facilitan la liberación inmediata de insulina, seguida por otra liberación de insulina cuatro horas después, facilitando por tanto la liberación de insulina en los momentos apropiados después del desayuno y el almuerzo, mientras que al mismo tiempo se minimiza el riesgo de hipoglucemia, una consideración grave con todos los medicamentos antidiabéticos.

La forma de dosificación según la invención tiene propiedades deseables relacionadas con formas de dosificación orales, incluyendo eficacia mejorada de un fármaco administrado en el tratamiento de enfermedad metabólica y/o elementos clave de enfermedad metabólica, administración de cantidades más pequeñas de agonista de dopamina o agonistas de dopamina para lograr el efecto terapéutico, niveles circulantes reducidos de metabolitos activos del fármaco, razón aumentada de nivel circulante de fármaco con respecto a metabolitos, índice terapéutico mejorado (es decir, efecto de fármaco/efecto secundario de fármaco), eliminación de metabolismo de primer paso y evitar efectos secundarios gastrointestinales debidos a interacción de fármaco con sitios de unión a agonista de dopamina dentro del intestino. Adicionalmente, la forma de dosificación de la presente invención tiene la ventaja de que puede administrarse por los propios pacientes sin supervisión médica estrecha.

La forma de dosificación descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedad metabólica

logra resultados mejorados con respecto a una dosificación equivalente de agonistas de dopamina administrados por vía oral. En un aspecto, dosificaciones más pequeñas de formulaciones parenterales pueden producir una dosis eficaz equivalente a dosificaciones superiores de formulaciones orales del/de los mismo(s) agonista(s) de dopamina. En otro aspecto, la administración de dosificaciones más pequeñas de los agonistas de dopamina da como resultado cantidades reducidas de metabolitos de agonista(s) de dopamina, particularmente en el caso de agonistas de dopamina relacionados con cornezuelo del centeno. En todavía otro aspecto, la administración de formulaciones parenterales da como resultado una producción reducida de metabolitos que se piensa que tienen actividades biológicas que contrarrestan las actividades del compuesto original en comparación con la administración de formulaciones orales que tienen la misma cantidad de agente activo. Los inventores de la presente solicitud también han encontrado sorprendentemente que los agonistas de dopamina usados en el tratamiento de enfermedad metabólica, cuando se usan a las dosificaciones apropiadas y en los momentos predeterminados del día tal como se describe en el presente documento son más eficaces cuando se reducen los niveles de metabolitos activos. Por tanto, las formas de dosificación parenterales tienen una mayor eficacia terapéutica comparativa con respecto a concentraciones circulantes equimolares de las formas de dosificación orales debido, en parte, a los niveles relativos reducidos de metabolitos activos.

Por consiguiente, una forma de dosificación parenteral de agonista(s) de dopamina que produce un nivel de $T_{\text{máx}}$ equivalente al de una formulación oral de agonista(s) de dopamina puede aumentar la razón relativa de compuesto original/metabolito de agonista de dopamina en la circulación y, por tanto, mejorar la eficacia del/de los agonista(s) de dopamina en el tratamiento de enfermedad metabólica con respecto a un nivel de $T_{\text{máx}}$ equivalente de agonista(s) de dopamina administrados por vía oral. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de agonista(s) de dopamina administrada mediante una forma de dosificación oral para el tratamiento de enfermedad metabólica es de 1 mg al día y producirá 100 μg de agonista(s) y 900 μg de metabolitos (debido a metabolismo de primer paso) en la circulación. En cambio, una forma de dosificación parenteral puede lograr la misma dosis "eficaz" de agonista(s) de dopamina en la circulación resultante de la administración de 120 μg de agonista(s) de dopamina dado que hay poco o ningún metabolismo de primer paso del fármaco y tan sólo se producen aproximadamente 20 μg de metabolitos a lo largo del tiempo. Por consiguiente, la razón de fármaco/metabolito es de 100/900 para la administración oral y de 100/20 para la formulación parenteral. Por tanto, se reducen los efectos contrarrestantes de los metabolitos sobre la actividad metabólica del/de los compuesto(s) original(es), particularmente cuando se administran tal como se describe en el presente documento.

En una realización, la forma de dosificación de la presente invención es estable, permaneciendo adecuada para la administración a lo largo de un periodo prolongado en almacenamiento. Se elimina o reduce la aglomeración irreversible en las formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento, incluso en almacenamiento durante algunos meses.

La forma de dosificación transmucosa de la presente invención comprende el 2-20% de un agonista de dopamina seleccionado de agonistas de dopamina D_1 , agonistas de dopamina D_2 y combinaciones de un agonista de dopamina D_1 y un agonista de dopamina D_2 . Los agentes activos de agonista de dopamina para su inclusión en formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo y sin limitación, compuestos distintos de cornezuelo del centeno y derivados relacionados con cornezuelo del centeno.

Los agentes activos de acción periférica para su inclusión en formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, sin limitación, agentes antihipertensores, antiinflamatorios, anticoagulantes, antihipercolesterolemiantes, antihipertrigliceridemiantes y/o antihiperglucemiantes. En determinadas realizaciones, un agente activo de acción periférica es un inhibidor de HMGCoA reductasa.

Las formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento pueden comprender el 2-20% de un agonista de dopamina seleccionado de agonistas de dopamina D_1 , agonistas de dopamina D_2 y combinaciones de un agonista de dopamina D_1 y un agonista de dopamina D_2 y además opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos de acción periférica.

Tal como se usan en el presente documento, los términos tratamiento o administración "conjunto" o tratamiento o administración "junto" significan que un sujeto recibe al menos una primera cantidad de un primer agente activo y una segunda cantidad de un segundo agente activo. Los agentes activos pueden administrarse en una única formulación o forma de dosificación o en formas de dosificación independientes. Los agentes administrados en formas de dosificación independientes pueden ser para su administración al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por ejemplo, el agonista D_1 y el agonista D_2 pueden ser para su administración al mismo tiempo (en la misma forma de dosificación o en dos o más formas de dosificación divididas) o de manera secuencial en momentos diferentes y en formas de dosificación diferentes.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D_1 para seres humanos y vertebrados para su administración por vía parenteral solo (no junto con un agonista D_2) están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 $\mu\text{g/kg/día}$ a aproximadamente 10,0 mg/kg/día . Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D_1 para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de

aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 7,0 mg/kg/día. Más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₁ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 5,0 mg/kg/día. Lo más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₁ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 2,0 µg/kg/día a aproximadamente 3,0 mg/kg/día.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados para su administración por vía parenteral solo (no junto con un agonista D₁) están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 300 µg/kg/día. Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 250 µg/kg/día. Más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 200 µg/kg/día. Lo más preferiblemente, las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista D₂ para seres humanos y vertebrados cuando se administra solo están normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 µg/kg/día a aproximadamente 150 µg/kg/día.

Cuando las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados son para su administración por vía parenteral conjuntamente, puede usarse aproximadamente el 15% menos de cada uno del/de los agonista(s) D₁ y D₂. Preferiblemente, cuando las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados se administran por vía parenteral conjuntamente, se usa aproximadamente el 17% menos de cada uno del/los agonista(s) D₁ y D₂. Más preferiblemente, cuando las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados se administran por vía parenteral conjuntamente, se usa aproximadamente el 20% menos de cada uno del/los agonista(s) D₁ y D₂. Lo más preferiblemente, cuando las cantidades terapéuticamente eficaces de agonista(s) D₁ y D₂ para seres humanos y vertebrados se administran por vía parenteral conjuntamente, se usa aproximadamente al menos el 25% menos de cada uno del/los agonista(s) D₁ y D₂.

Un agonista de dopamina en una forma no coloidal se combina normalmente para dar un tamaño de partícula (d₉₀) en el intervalo de aproximadamente 5 a 175 µm. Preferiblemente, el agonista de dopamina en la forma no coloidal se combina para dar un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 5 a 150 µm. Más preferiblemente, el agonista de dopamina en la forma no coloidal se combina normalmente para dar un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 5 a 125 µm. Lo más preferiblemente, el agonista de dopamina en la forma no coloidal puede combinarse para dar un tamaño de partícula de aproximadamente 10 a 100 µm.

Un agonista de dopamina en forma coloidal se combina normalmente para dar un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 5,0 µm. Preferiblemente, el agonista de dopamina en forma coloidal se combina normalmente para dar un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 3,0 µm. Más preferiblemente, el agonista de dopamina en forma coloidal se combina normalmente para dar un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 2,0 µm. Lo más preferiblemente, el agonista de dopamina en forma coloidal se combina normalmente para dar un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1,0 µm.

Un agonista de dopamina D₁ activa o potencia receptores de dopamina D₁ o receptores de tipo D₁ tales como receptores de dopamina D₁ y D₅. El agonista D₁ también es un agonista selectivo para el receptor D₁ con respecto al receptor D₂ (es decir, el compuesto tiene una K_i o CE₅₀ inferior para el receptor D₁ que para el receptor D₂). En una realización, el agonista D₁ es un agonista débil (por ejemplo, K_i o CE₅₀ de más de 1 µM o 1 mM) o un agonista parcial (afinidad de unión menor que la de dopamina endógena para sitios de D₂) o no es un agonista D₂ (por ejemplo, K_i o CE₅₀ de más de 10 mM).

En la técnica se conocen bien agonistas de dopamina D₁ que pueden activar o potenciar receptores de dopamina D₁. Los ejemplos de agonistas D₁ incluyen, sin limitación, dopamina, apomorfina, SKF38393, dihidrexidina, SKF 75670, SKF 82957, SKF 81297, SKF 82958, SKF 82598, A77636, A68930 y SKF 82526 (fenoldopam) y trans-10,11-dihidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexahidro racémico y análogos de benzazepina relacionados, y los agonistas D₁ dados a conocer en las referencias citadas en el presente documento. Un agonista de dopamina D₁ preferido es SKF 38393 o apomorfina. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.855.707.

Los agonistas de dopamina D₂ activan o potencian receptores de dopamina D₂ (por ejemplo, D₂, receptores D₂ corto y D₂ largo, D₄, y receptores de dopamina D₄). En una realización, el agonista D₂ es un agonista selectivo para el receptor D₂ con respecto al receptor D₁. En una realización adicional, el agonista D₂ es un agonista D₁ débil o no es un agonista D₁. En la técnica se conocen bien ejemplos de agonistas de dopamina D₂.

Los agonistas D₂ relacionados con cornezuelo del centeno incluyen, por ejemplo y sin limitación, 2-bromo-α-ergocriptina (bromocriptina), tergurida, dihidroergotoxina (Hydergine), erfotoxina, 6-metil-8β-carbobenciloxi-aminoetil-

10- α -ergolina, 8-acilaminoergolina, 6-metil-8- α -(N-acil)amino-9-ergolina, lisurida, dihidro-alfa-ergocriptina, dihidro-alfa-ergotoxina, 6-metil-8- α -(N-fenil-acetil)amino-9-ergolina, ergocornina, 9,10-dihidroergocornina, cualquier D-2-halo-6-alquil-ergolina sustituida en 8, y D-2-bromo-6-metil-8-cianometilergolina. De estos, los más preferidos son bromocriptina o lisurida o compuestos relacionados con cornezuelo del centeno con poca o ninguna actividad agonista de receptor 5HT_{2B} de serotonina.

Ejemplos de agonistas de dopamina D₂ no relacionados con cornezuelo del centeno incluyen, sin limitación, ropinirol, piribedil, apomorfina, quinelorano y talipexol.

Ejemplos de agentes de acción periférica son, sin limitación, sustancias que muestran un efecto antihipertensor, antiinflamatorio, antihipercolesterolemizante, antihipertrigliceridemiante y/o antihiperglucemiante.

Los agentes antihipertensores incluyen, por ejemplo y sin limitación, agentes que son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes de receptor de angiotensina II (ARB), bloqueantes de canal de calcio, β -bloqueantes, α -bloqueantes y diuréticos. Los ejemplos de agentes antihipertensores incluyen, por ejemplo y sin limitación, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida, clortalidona, epitizida, hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, indapamida, metolazona, amilorida, triamtereno, espironolactona, atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, doxazosina, fentolamina, indoramina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosina, tolazolina, bucindolol, carvedilol, labetalol, clonidina, metildopa, amlodipino, felodipino, isradipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, diltiazem, verapamilo, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandopril, benzapril, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, spironolactona, nitroprusiato de sodio, guanabenz, guanetidina y reserpina.

Los agentes antihipercolesterolemizantes incluyen, por ejemplo y sin limitación, agentes inhibidores de HMGCoA reductasa (estatinas) y agentes que bloquean la absorción de colesterol. Los ejemplos de agentes antihipercolesterolemizantes incluyen, por ejemplo y sin limitación, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina, simvastatina, colestiramina, sitosterol, ezetimiba, gemfibrozilo, clofibrato, ácido nicotínico, colestipol y colesvelam. Agentes de estatinas preferidos son atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina.

Los agentes antihipertrigliceridemiante incluyen, por ejemplo y sin limitación, fibratos. Los ejemplos de agentes antihipertrigliceridemiante incluyen, por ejemplo y sin limitación, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato y aceite de nuez.

Los agentes antihiperglucemiante incluyen, por ejemplo y sin limitación, agentes que son biguanidas, secretagogos de insulina y sensibilizantes de insulina. Los ejemplos de agentes antihiperglucemiante incluyen, por ejemplo y sin limitación, insulina, medicamentos basados en sulfonilurea, metformina, repaglinida, nateglinida, inhibidores de glucosidasa, tiazolidindionas, análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP IV.

Las formas de dosificación pueden incluir un agonista de dopamina o agonistas de dopamina formulados para lograr una liberación o bien más rápida o bien más lenta del fármaco en el torrente sanguíneo. Las formas de dosificación son sólidas o de flujo libre.

El término "sólido" tal como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que es sólida o semisólida a temperatura ambiente. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, una sustancia "sólida" puede volverse líquida, por ejemplo, a la temperatura corporal.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación puede formularse para tener una liberación bifásica de componente activo, por ejemplo, una fase de liberación rápida (también conocida como liberación inmediata) y una fase de liberación lenta (también conocida como liberación retardada). La liberación más rápida y más lenta del agente activo puede separarse físicamente, dividiendo componentes que tienen diferentes composiciones, en los que cada composición está caracterizada por una disolución más rápida o más lenta. En otra realización, las fases de liberación rápida y lenta se logran en una única forma de dosificación combinada que puede comprender, por ejemplo, una capa externa que está caracterizada por una disolución rápida y una capa interna que está caracterizada por una disolución más lenta.

En otras realizaciones, la forma de dosificación puede comprender un agonista de dopamina disuelto que está caracterizado por una disolución rápida y una suspensión coloidal de agonista de dopamina que está caracterizada por una disolución más lenta. La inclusión de un agonista de dopamina que tiene un tamaño de partícula pequeño de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5,0 μm en una suspensión coloidal fomenta una disolución y absorción rápidas. Sin embargo, la disolución y absorción rápidas del agonista de dopamina que tiene un tamaño de partícula pequeño de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5,0 μm en una suspensión coloidal es más lenta que la de un agonista de dopamina que ya está en disolución. Preferiblemente, el agonista de dopamina de tamaño de partícula pequeño es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 μm . Más preferiblemente, el agonista de dopamina de tamaño de partícula pequeño es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 μm . Lo más preferiblemente, el agonista de dopamina de tamaño de partícula pequeño es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 μm .

- La inclusión de agonista de dopamina que tiene un tamaño de partícula más grande (d_{90}) de más de aproximadamente 5,0 μm fomenta una disolución y absorción más lentas. Preferiblemente, la inclusión de agonista de dopamina que tiene un tamaño de partícula más grande (d_{90}) de más de aproximadamente 5-150 μm fomenta una disolución y absorción más lentas. Más preferiblemente, la inclusión de agonista de dopamina que tiene un tamaño de partícula más grande (d_{90}) de más de aproximadamente 5-125 μm fomenta una disolución y absorción más lentas. Lo más preferiblemente, la inclusión de agonista de dopamina que tiene un tamaño de partícula más grande (d_{90}) de más de aproximadamente 10-100 μm fomenta una disolución y absorción más lentas.
- En determinadas realizaciones, hay partículas de agonista(s) de dopamina de tamaño grande y pequeño presentes en formulaciones a una razón aproximada de 50/50. Más preferiblemente, hay partículas de agonista(s) de dopamina de tamaño grande y pequeño presentes en una razón aproximada de 60/40. Lo más preferiblemente, hay partículas de agonista(s) de dopamina de tamaño grande y pequeño presentes en una razón aproximada de 70/30.
- En determinadas realizaciones, el componente de tamaño de partícula pequeño es de 1,0 μm dentro de la forma de dosificación sólida y la el tamaño de partícula grande es de 1 a 100 μm .
- Un inhibidor de prolactina (tal como bromocriptina) puede administrarse a un sujeto mamífero (particularmente a un ser humano) en un momento predeterminado durante un periodo de 24 horas si ese sujeto tiene niveles de prolactina diarios anómalamente altos (al menos 1 error estándar de la media (EEM) mayor que cualquiera de los niveles diarios normales para un sujeto de la misma especie y sexo). La administración y su momento se diseñan para reducir los niveles de prolactina diarios anómalamente altos del sujeto. Sin embargo, puede necesitarse administrar un estimulante de prolactina en un momento predeterminado diferente durante un periodo de 24 horas, si el sujeto tiene niveles de prolactina nocturnos anómalamente bajos, para aumentar estos niveles de prolactina nocturnos para que preferiblemente no sean inferiores a aproximadamente los niveles de prolactina nocturnos normales para el mismo sexo. También es posible que pueda necesitarse administrar tanto un inhibidor de prolactina como un estimulante de prolactina en momentos diferentes al mismo sujeto para provocar tanto una reducción de los niveles de prolactina diarios y un aumento de los niveles de prolactina nocturnos.
- La forma de dosificación puede comprender además, sin limitación, uno o más de los siguientes: excipientes, disolvente no acuoso, medio de suspensión farmacéuticamente aceptable, portadores o diluyentes, compuestos activos en superficie, reguladores para ajustar la osmolalidad, bioadhesivos, polímeros, agentes permeabilizantes, estabilizantes, agentes reductores de la irritación de tejido mucoso anhidros, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes y edulcorantes, agentes gelificantes, gas inerte, antioxidantes, conservantes, agentes humectantes, tensioactivos, agentes de control de la liberación, tintes, aglutinantes, agentes de suspensión y agentes de dispersión, colorantes, agentes de formación de película, plastificantes o cualquier combinación de dos o más de los anteriores.
- Los excipientes usados en formas de dosificación variarán según el tipo de forma de dosificación parenteral. Los excipientes adecuados para formas de dosificación los conocen bien los expertos en la técnica y variarán según el agente activo, modo de administración y perfil de liberación deseado del agente activo. A continuación se proporcionan ejemplos no limitativos de los excipientes adecuados para su uso en formulaciones.
- Se pretende que el término "excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s)" designe cualquier material que es inerte en el sentido de que no tiene sustancialmente un efecto terapéutico y/o profiláctico por sí mismo. Un excipiente de este tipo se añade con el propósito de hacer posible obtener una composición farmacéutica que tiene propiedades técnicas aceptables.
- Los ejemplos de disolventes no acuosos incluyen, sin limitación, propilenglicol, glicerol, alcoholes de cadena corta sustituidos o no sustituidos tales como etanol, isopropanol o propanol. En una determinada realización, los disolventes no acuosos pueden incluir, sin limitación, diversos glicoles y/o alcoholes solos o en combinación, de modo que las dosis terapéuticas contienen volúmenes de disolventes no tóxicos de, por ejemplo, 0,02 a 0,5 ml.
- Los ejemplos de matrices o medios de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, aceites sintéticos, semisintéticos o naturales que pueden emplearse preferiblemente que son triglicéridos de longitud de cadena media con una longitud de cadena de desde C_8 hasta C_{10} en el resto de ácido carboxílico, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de ricino, aceite de girasol, aceite de cártamo o los aceites hidrogenados correspondientes o mezclas de al menos dos de los aceites anteriormente mencionados, bentonita, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina o derivados de la misma, gomas vegetales, polietilenglicoles de diversos tamaños, metahidróxido de aluminio, agar-agar y tragacanto, gelatinas o mezclas de dos o más de estas sustancias, y similares.
- Los ejemplos de agentes de dispersión y de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, gomas sintéticas y naturales, tales como goma vegetal, tragacanto, arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y gelatina.

- Los ejemplos de portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol, agua, glicerol, propilenglicol, glicerina, monoetil éter de dietilenglicol, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propionato de miristilo de PPG2, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, dióxido de silicio, aceites vegetales tales como aceite de ricino y derivados del mismo, gomas vegetales, gelatina, aceites animales, solketal, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar, etc.
- Los ejemplos de compuestos activos en superficie incluyen, sin limitación, polialquilenglicoles tales como polietilenglicoles, polipropilenglicoles u óxido de etileno, copolímeros en bloque de óxido de propileno, fosfolípidos, éteres o ésteres de ácidos grasos o alcoholes grasos saturados o insaturados con polialquilenglicoles tales como polietilenglicoles o polipropilenglicoles, polisorbatos tales como mono, di o triésteres de ácidos grasos saturados o insaturados, de manera particularmente preferible ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico o ácido esteárico, y sorbitol y/o su anhídrido, cada uno de los cuales puede tener hasta 20 mol de unidades de óxido de etileno por mol de sorbitol o anhídrido, preferiblemente monolaurato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monolaurato de polietoxisorbitano con 4 unidades de óxido de etileno, monopalmitato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monoestearato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monoestearato de polietoxisorbitano con 4 unidades de óxido de etileno, triestearato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monooleato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, monooleato de polietoxisorbitano con 5 unidades de óxido de etileno o trioleato de polietoxisorbitano con 20 unidades de óxido de etileno, o una mezcla de al menos dos de los compuestos activos en superficie anteriormente mencionados.
- Los ejemplos de reguladores para ajustar la osmolalidad incluyen, sin limitación, compuestos solubles en agua, fisiológicamente tolerados tales como sales inorgánicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos, preferiblemente cloruro de sodio, azúcares, por ejemplo sacarosa o dextrosa, alcoholes de azúcar, por ejemplo, manitol o polialquilenglicoles, por ejemplo, polietilenglicoles, preferiblemente que tienen un peso molecular de desde 1.000 hasta 8.000 g/mol. También es posible usar una mezcla de al menos dos representativos de diferentes clases de reguladores o al menos dos representativos de una clase de reguladores para ajustar la osmolalidad.
- Los bioadhesivos se incluyen, por ejemplo, en comprimidos adhesivos, disoluciones, suspensiones coloidales, geles, pomadas, parches, películas, pastas y pastillas para chupar. Los ejemplos de polímeros bioadhesivos incluyen, sin limitación, Benecel® MP814, Kollidon, quitosano, derivados de celulosa, Carbopol 934P, Carbopol 974P, 1Voveou AA-1, resinas de carbopol, carbómero, goma xantana, policarbófilo y poli(óxido de etileno) en combinación con un diluyente inerte y un principio activo, y polisacáridos iónicos. Varios polímeros bioadhesivos sintéticos y semisintéticos de diferente peso molecular y variaciones en cuanto al grado de sustitución incluyen, sin limitación, hidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles y otros. La adhesión mucosa de estas formulaciones bioadhesivas se basa en la interpenetración de cadenas de hidrocoloide hidratado de la formulación bioadhesiva y cadenas de glicoproteína de la mucosa bucal.
- Los ejemplos de agentes de formación de película adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos.
- Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares (por ejemplo, 200-8000 Da), gomas vegetales, y citrato de trietilo y propilenglicol.
- Los ejemplos de agentes permeabilizantes comprenden, sin limitación, sales biliares, ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, tales como monoésteres de laureato, miristato y estearato de polietilenglicol, derivados de enamina y alfa-ceto-aldehídos; colato de sodio; glicocolato de sodio; desoxicolato de sodio; laurilsulfato de sodio; salicilato de sodio; ácido etilendiaminatetraacético de sodio (EDTA); aprotinina; azona; 5-metoxisalicilato de sodio; 1-oleilazaciloheptan-2-ona; y/o sílices con una alta afinidad por disolventes acuosos, tales como la sílice precipitada mejor conocida con la marca comercial Syloid®, maltodextrinas, β-ciclodextrinas, tensioactivos, quelantes, ciclodextrinas, quitosano y alcoholes inferiores.
- Los ejemplos de estabilizantes incluyen, sin limitación, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oleico, ácido caprílico, ácido cáprico, polivinilpirrolidona, ceras, copolímeros en bloque, poloxámeros, Poloxamer 188 y 407, poloxaminas, Poloxamine 908, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), gelatina, polisacárido, ácido hialurónico, quitosano, derivados de quitosano, poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido acrílico), policarbófilo, derivados de celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, ésteres de azúcar, monoestearato de sacarosa, citato de sodio de manera individual, ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éteres de cadena larga, derivados hidrófilos de ácidos grasos, poli(vinil éteres), poli(alcoholes vinílicos), hidrocarburos, polímeros hidrófobos, polímeros de absorción de la humedad y combinaciones de los mismos.
- Los ejemplos de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro incluyen, sin limitación, aceites vegetales tales como, pero sin limitarse a, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite mineral.

Los ejemplos de cargas incluyen, sin limitación, microcelulosa, por ejemplo, ProSolv; Pharmaburst; Cab-o-sil; y sacáridos, por ejemplo, manitol, lactosa, xilitol y mezclas de los mismos.

5 Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, o bien de manera individual o bien en combinación, agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina, glucosa, almidón, materiales de celulosa, polietilenglicoles, povidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio, agar, ácido algínico y sales de ácido algínico, carragenanos de calcio, silicato de aluminio y magnesio, polietilenglicol, goma guar, ácidos de polisacárido, bentonitas, polivinilpirrolidona (povidona), hidroximetilpolivinilpirrolidona, polimetacrilatos (tales como Eudragit), metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (Klucel™), etilcelulosa (Ethocel™), hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado (tal como National™ 1511 y Starch 1500), sacarosa, lactosa, pasta de almidón, polietilenglicol de povidona, Pullulan y jarabe de maíz, ceras, y gomas naturales y sintéticas, tales como arábica, tragacanto, goma vegetal, aceite de ricino, celulosa microcristalina, dextrina, glucosa líquida, goma guar, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado, etc.

15 Los ejemplos de disgregantes adecuados incluyen, sin limitación, almidones tales como almidón de maíz y almidón de arroz, N-vinil-2-pirrolidona reticulada (CLPVP), ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón, almidón pregelatinizado, carboximetil-almidón Pharmablast® (por ejemplo Primogel® y Explotab® (glicolato sódico de almidón y carboximetil-almidón de sodio)), glicolato sódico de almidón y caseína de formaldehído. Los disgregantes efervescentes incluyen sin limitación, por ejemplo, almidón, bicarbonato de potasio y bicarbonato de sodio en combinación con ácidos cítrico o tartárico. El disgregante está presente como disgregante intragranular o disgregante extragranular.

25 Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, sin limitación, oleato de sodio, estearato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, alquilsulfatos, benzoato de sodio y acetato de sodio.

30 Los ejemplos de agentes aromatizantes adecuados incluyen, sin limitación, mentol, menta, vainilla, aromatizantes de frutas y edulcorantes, por ejemplo, aspartamo o sacarinato de sodio.

Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, gomas vegetales y similares.

35 Los ejemplos de gases inertes adecuados incluyen, sin limitación, nitrógeno, helio, etc.

Los ejemplos de aditivos adicionales incluyen, pero no se limitan a, sorbitol, talco y ácido esteárico.

40 Los ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado (BHT), monotioglicerol, metabisulfito de potasio, propilgalato, excipientes de tocoferol.

45 Los ejemplos de agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polisorbato, laurilsulfato de sodio, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano.

Los ejemplos de agentes de control de la liberación adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa.

50 Los ejemplos de tensioactivos incluyen, sin limitación, tensioactivos aniónicos y no iónicos tales como laurilsulfato de sodio, poloxámeros (copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno), lecitinas naturales o sintéticas así como ésteres de sorbitano y ácidos grasos, tales como Span® (comercialmente disponible de Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO), ésteres de polioxietilenesorbitano y ácidos grasos, tales como polisorbatos o Polysorbate® (comercialmente disponible de Spectrum Chemical, Gardena CA), estearatos de polioxietileno, tales como Myrj® (comercialmente disponible de Uniqema, New Castle, DE), ácidos grasos polietoxilados tales como, por ejemplo, mono o diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol o mezclas de los mismos tales como, por ejemplo, mono o diésteres de polietilenglicol con ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico, y el polietilenglicol se selecciona de PEG 4, PEG 5, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, PEG 10, PEG 12, PEG 15, PEG 20, PEG 25, PEG 30, PEG 32, PEG 40, PEG 45, PEG 50, PEG 55, PEG 100, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG 9000, PEG 1000, PEG 10.000, PEG 15.000, PEG 20.000, PEG 35.000, ésteres de ácidos grasos de glicerol y polietilenglicol, es decir ésteres tales como los anteriormente mencionados pero en forma de ésteres glicerílicos de los ácidos grasos individuales; ésteres de glicerol, propilenglicol, etilenglicol, PEG o sorbitol con, por ejemplo, aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de almendra, aceite de semilla de palma, aceite de ricino, aceite de albaricoque, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma hidrogenado y similares, ácidos grasos poliglicerados tales como, por ejemplo, poli(estearato de glicerol), poli(oleato de glicerol), poli(ricinoleato de glicerol), poli(linoleato de glicerol), ésteres de

ácidos grasos de propilenglicol tales como, por ejemplo, monolaurato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol y similares, mono y diglicéridos tales como, por ejemplo, monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, mono y/o dioleato de glicerilo, caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo, etc.; esteroles y derivados de esteroles; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-sorbitano (ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitano) tales como ésteres de PEG con los diversos pesos moleculares anteriormente indicados, y las diversas series de Tween(R) (de ICI America, Inc.); alquil éteres de polietilenglicol tales como, por ejemplo, oleil éter de PEG y lauril éter de PEG; ésteres de azúcares tales como, por ejemplo, monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa; alquilfenoles de polietilenglicol tales como, por ejemplo, las series Triton(R) X o N (Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corporation); copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno tales como, por ejemplo, la serie Pluronic(R) de BASF Aktiengesellschaft, la serie Synperonic(R) de ICI America, Inc., Emkalyx, Lutrol(R) de BASF Aktiengesellschaft, Supronic, etc.

La cantidad de compuesto(s) que actúa(n) como tensioactivo se ajusta cuando se emplea(n) para tal fin, para moderar la solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad de agonista(s) de dopamina. Preferiblemente, la razón de tensioactivo con respecto a agonista(s) de dopamina en masa es de desde aproximadamente 0,001:1 hasta aproximadamente 1:1, más preferiblemente desde aproximadamente 0,005:1 hasta 0,6:1 y lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 0,25:1.

Los ejemplos de lubricantes y/o deslizantes adecuados incluyen, sin limitación, o bien de manera individual o bien en combinación, lubricantes y/o deslizantes tales como behenato de glicerilo (Compritol™ 888); estearatos metálicos (por ejemplo, estearatos de calcio, sodio u otras sales de ácidos grasos de cadena larga); ácido esteárico; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); talco; ceras; Stearowet™; ácido bórico; benzoato de sodio y acetato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; benzoato de sodio; acetato de sodio; laurilsulfato de sodio; estearilfumarato de sodio (Pruv™); y laurilsulfato de magnesio.

Los ejemplos adicionales de agentes antiadherentes o deslizantes adecuados incluyen, sin limitación, o bien de manera individual o bien en combinación, agentes antiadherentes tales como talco, almidón de maíz, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos.

Los ejemplos adecuados de conservantes incluyen, sin limitación, ácido cítrico, vitamina C, vitamina E, 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol, alcohol fenilético, ácido sórbico, alcohol bencílico, cloruro de alquilbencildimetilamonio con una longitud de cadena de desde C₈ hasta C₁₈ en el resto alquilo, m-cresol o alquil-4-hidroxibenzoato.

El término "forma de dosificación parenteral" se define en el presente documento como una forma de dosificación de fármaco que proporciona la absorción de una cantidad sustancial del fármaco a través de una parte distinta de la mucosa gástrica y/o intestinal del tracto GI.

Las vías de administración parenteral incluyen, sin limitación, bucal, sublingual, subcutánea, nasal, oral, ótica, ocular, rectal, vaginal o por la mucosa de las vías respiratorias altas.

Las formas de dosificación pueden administrarse mediante inyección. La inyección puede ser, por ejemplo, subcutánea, intradérmica y/o intraperitoneal.

El pH de las formas de dosificación basadas en disolvente o disolución de la invención debe estar preferiblemente en el intervalo de desde pH 3 hasta pH 9 con el fin de evitar riesgos adicionales de daño celular o tisular.

Las formas de dosificación parenterales sólidas incluyen preferiblemente un agonista de dopamina (preferiblemente un derivado de alcohol de cornezuelo del centeno, lo más preferiblemente bromocriptina), un tipo no acrílico de mucoadhesivo (por ejemplo, PVP, Benecel® y no Carbopol®), y ácido cítrico para potenciar la estabilidad y acelerar la liberación de agonista de dopamina. En ausencia de ácido cítrico, el API era inestable en las disoluciones basadas en compuesto acrílico (el 50% del fármaco se descompuso después de 90 minutos). El ácido cítrico potenció la estabilidad de las preparaciones de agonista de dopamina.

Vías de administración preferidas son bucal, sublingual y nasal. Vías de administración más preferidas son bucal, sublingual y nasal. Las formas de dosificación particularmente preferidas incluyen formas de dosificación sublinguales o bucales.

Por tanto, una realización de las formulaciones dadas a conocer en el presente documento comprende suspender la sal del principio activo o los principios activos en un medio de suspensión hidrófobo farmacéuticamente aceptable. Este medio de suspensión hidrófobo puede basarse preferiblemente en aceites sintéticos, semisintéticos o naturales farmacéuticamente aceptables o mezclas de al menos dos de estos aceites.

El medio de suspensión se proporciona preferiblemente en cantidades de desde el 10 hasta el 90% en peso basándose en el medio de suspensión.

También es posible emplear formas de dosificación mediante un medio de suspensión hidrófilo fisiológicamente

tolerado y en el que el principio activo es una sal que es un agonista D₁ y/o un agonista D₂ no relacionado con cornezuelo del centeno. Preferiblemente, el medio de suspensión hidrófilo se basa en agua.

Además de uno o más reguladores para ajustar la osmolalidad, las formas de dosificación pueden comprender además uno o más representantes de los demás excipientes anteriormente mencionados.

Con el fin de minimizar o eliminar completamente el riesgo de daño celular o tisular, preferiblemente se ajusta la osmolalidad, es decir, la tonicidad de las formas de dosificación acuosas (si se emplean de ese modo) de la invención que van a administrarse por vía parenteral, de modo que son isotónicas o al menos aproximadamente isotónicas con respecto a la osmolalidad fisiológica. Por tanto, preferiblemente se ajusta la osmolalidad de las formas de dosificación de la invención que pueden administrarse por vía parenteral de modo que está en el intervalo de desde 250 hasta 400 mOsm/kg, de manera particularmente preferible en el intervalo de desde 260 hasta 320 mOsm/kg y de manera muy particularmente preferible en el intervalo de desde 280 hasta 300 mOsm/kg.

También es posible, cuando sea apropiado, emplear un regulador para ajustar diferentes propiedades de las formas de dosificación. Por ejemplo, también puede usarse un compuesto activo en superficie para ajustar la osmolalidad del entorno de administración (por ejemplo, zona sublingual o bucal).

Las formas de dosificación pueden comprender además uno o más compuestos activos en superficie fisiológicamente tolerados.

Cuando la forma de dosificación va a administrarse por vía oral, la forma de dosificación es preferiblemente adecuada para administración bucal o sublingual del fármaco a través de la mucosa de la cavidad bucal. Más preferiblemente, la forma de dosificación es del tipo sublingual adecuado para la administración del fármaco a través de la mucosa de la cavidad bucal.

Normalmente, la forma de dosificación bucal se coloca en la cavidad bucal entre las encías y la mejilla, donde se disuelve en la saliva del sujeto, liberando el medicamento en la cavidad bucal en estrecha proximidad al lecho capilar de la mucosa oral. La forma de dosificación sublingual se coloca por debajo de la lengua donde se disuelve en la saliva para liberar el fármaco en estrecha proximidad al lecho capilar de la mucosa oral para la absorción transmucosa.

El agente farmacéuticamente activo en estas formas de dosificación orales entra en la sangre en el lecho capilar mediante difusión a través del tejido mucoso y se distribuye en el torrente sanguíneo al resto del organismo. La tasa a la que se suministra el agente activo al organismo depende, entre otras cosas, de la tasa a la que se disuelve la forma de dosificación en la boca. Las propiedades físicas de la forma de dosificación determinan el grado de contacto con los tejidos mucosos y, por consiguiente, la eficiencia de la absorción del medicamento.

Cuando la administración parenteral se logra mediante administración oral, puede prevenirse sustancialmente la absorción a través de la mucosa gástrica y/o intestinal mediante el uso de determinados componentes en la formulación tales como bioadhesivos, agentes permeabilizantes y estabilizantes que previenen y/o reducen la introducción de agonistas de dopamina en la mucosa gástrica y/o intestinal del tracto GI.

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación parenterales administradas por vía oral (sublingual o bucal) comprenden componentes de disolución tanto rápida como lenta cuando se introducen en la cavidad bucal en función de las dos formulaciones diferenciadas dentro de la única forma de dosificación o aplicador de dosificación.

Las formas de dosificación orales sólidas (que comprenden componentes de absorción rápida y lenta) pueden caracterizarse por sus tiempos de disolución *in vitro*. Las formas de dosificación orales sólidas (que comprenden componentes de absorción rápida y lenta) muestran normalmente un tiempo de disolución de aproximadamente diez segundos a aproximadamente 100 minutos. Preferiblemente, las formas de dosificación orales muestran un tiempo de disolución de aproximadamente diez segundos a aproximadamente 50 minutos. Más preferiblemente, las formas de dosificación orales muestran un tiempo de disolución de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 30 minutos. Lo más preferiblemente, las formas de dosificación orales muestran un tiempo de disolución rápida de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 20 minutos.

En determinadas realizaciones, la dosificación de película transmucosa es una película bucal. Las propiedades mecánicas, bioadhesivas y de hinchamiento de películas se controlan para que sean adecuadas para la administración bucal. Las películas para administración bucal son preferiblemente flexibles, elásticas, blandas pero suficientemente resistentes como para resistir a la rotura debida a esfuerzo por la manipulación tal como desenvolver y acción en la boca y también muestran buena bioadhesividad como para retenerse en la boca durante una duración deseada. Preferiblemente se evita o limita el hinchamiento de películas para prevenir molestias.

En determinadas realizaciones, la forma de película de dosificación es una forma de dosificación sublingual.

Los perfiles farmacocinéticos de formulaciones se controlan mediante excipientes. En determinadas realizaciones, una formulación de dosificación sólida consiste en al menos un agonista de dopamina (para absorción tanto rápida como

más lenta), una carga (preferiblemente manitol, lactosa, xilitol y mezclas de los mismos) o matriz de disolventes, un aglutinante (por ejemplo, Kollidon) para una o ambas de partículas de agonista de dopamina de dos tamaños, y un disgregante.

5 Preferiblemente se emplea un aglutinante en una cantidad mínima para prevenir una reducción innecesaria de la tasa de disolución para cada uno del aspecto de disolución "rápida" y "lenta" de la forma de dosificación. Los aglutinantes preferidos son solubles en agua. También pueden usarse aglutinantes preferidos que son polivinilpirrolidona, hidroximetilpolivinilpirrolidona y gelatina.

10 La proporción del disgregante puede ser del 0,1 al 75% del gránulo, preferiblemente del 1 al 60%, más preferiblemente del 1 al 40%.

Se prefiere una proporción mínima de lubricante, por ejemplo hasta el 1%, de manera preferible aproximadamente el 0,8%. Se prefiere el uso de un lubricante extragranular solo con el fin de minimizar las propiedades hidrófobas de la forma de dosificación.

15 Los agentes aromatizantes, cuando se usan, están normalmente presentes hasta aproximadamente del 0,5 al 5% en peso de todo el comprimido. Los edulcorantes y excipientes adicionales también pueden incluir agentes colorantes, conservantes y cargas.

20 Las cargas preferidas se seleccionan de sacáridos. Se prefieren manitol, lactosa, xilitol y mezclas de los mismos debido a su solubilidad y a pesar del contenido en agua de la lactosa en particular. El manitol está preferiblemente presente en una cantidad del 20 al 40% p/p, y más preferiblemente presente en una cantidad del 20 al 30% p/p. La lactosa está preferiblemente presente en una cantidad del 30 al 60% p/p. Las cargas preferidas son anhidras.

25 En determinadas realizaciones transmucosas, un primer agente activo de tamaño de partícula particular se compleja, o se administra junto, con un segundo agente, por ejemplo, un agente que facilita la penetración del agente activo al interior de un tejido, al interior de células o al interior del torrente sanguíneo. En una realización, se proporciona un agente activo junto con un potenciador de la penetración.

30 Los agentes a modo de ejemplo que potencian la captación de un(os) agente(s) activo(s) al interior de células incluyen ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, lípidos o complejos de lípidos o que comprenden lípidos, por ejemplo, liposomas. Los liposomas son vesículas esféricas huecas compuestas por lípidos dispuestas de una manera similar a los lípidos que constituyen la membrana celular. Pueden tener un espacio acuoso interno para atrapar compuestos solubles en agua y su tamaño oscila desde 0,05 hasta varios micrómetros de diámetro. Por ejemplo, se ha mostrado que un vehículo de suministro de liposomas originalmente diseñado como herramienta de investigación, Lipofectin, suministra moléculas intactas a las células. Los liposomas ofrecen varias ventajas: no son tóxicos y son biodegradables en composición; presentan largas semividas en circulación; y pueden unirse fácilmente moléculas de reconocimiento a su superficie para seleccionar tejidos como diana. Pueden formarse agregados de lípidos con macromoléculas usando, por ejemplo, lípidos catiónicos solos o que incluyen otros lípidos y anfífilos tales como fosfatidiletanolamina. Los liposomas que comprenden lípidos catiónicos se favorecen para la administración de moléculas con carga negativa.

45 Otros vehículos de administración de fármacos que pueden usarse incluyen hidrogeles, ciclodextrinas, polímeros biodegradables (implantes quirúrgicos o nanocápsulas), y microesferas bioadhesivas.

También pueden proporcionarse agentes junto con un mecanismo de liberación sostenida, que puede incluir, por ejemplo, microesferas de polímero, y otros mecanismos conocidos por los expertos en la técnica para hacer variar la tasa de liberación de un agente. Por consiguiente, puede proporcionarse un agente activo junto con al menos un potenciador de la penetración o permeabilidad, y/u, opcionalmente, puede comprender al menos un mecanismo de liberación sostenida y/o al menos un bioadhesivo. Los ejemplos de potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, Cavitron, tiómeros, mentol y polioxietileno.

50 El término "trastorno metabólico" incluye trastornos asociados con metabolismo de glucosa, lípidos y/o proteínas en todo el cuerpo aberrante de una especie y consecuencias patológicas que surgen del mismo. Estos trastornos metabólicos pueden o no estar asociados con patrones aberrantes en los niveles diarios (y fluctuaciones) de secreción de prolactina.

55 Los "elementos clave" de estos trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo 2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o tolerancia a la glucosa alterada), síndrome metabólico o índices (elementos clave) del mismo (circunferencia de la cintura aumentada, glucosa en plasma en ayunas aumentada, triglicéridos en plasma en ayunas aumentados, nivel de lipoproteínas de alta densidad en ayunas reducido, tensión arterial aumentada), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular (o elementos clave de la misma tales como arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular), insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, norepinefrina en plasma elevada, factores inflamatorios relacionados con el sistema cardiovascular elevados, factores en plasma elevados que potencian la disfunción endotelial vascular,

hiperlipoproteinemia, arteriosclerosis o aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertensión o tensión arterial alta, niveles de triglicéridos o ácidos grasos libres postprandiales en plasma aumentados, estrés oxidativo celular o indicadores en plasma del mismo aumentados, estado de hipercoagulación circulante aumentado, enfermedad renal incluyendo fallo renal e insuficiencia renal.

La expresión "perfil de disolución" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la disolución de un agente a lo largo del tiempo. La disolución puede medirse como la cantidad relativa de agente disuelta a lo largo del tiempo, la cantidad de agente disuelta o la concentración del agente disuelto en un tiempo dado. El método preferido de determinar la tasa de disolución es el método de la cesta de USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con HCl 0,01 N, a 37°C. Métodos alternativos son igualmente aceptables incluyendo el método de paletas de USP y otros métodos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un componente de fármaco biológica o farmacológicamente compatible para su uso *in vivo*, y preferiblemente significa un componente de fármaco aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicado en la farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

El término "biodisponibilidad" se refiere a la tasa y alcance al que se absorbe un agonista de dopamina en un sistema biológico a partir de un producto de fármaco administrado y pasa a estar disponible en el sitio de acción biológica.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente activo suficiente para tratar la enfermedad metabólica y/o los elementos clave de enfermedad metabólica.

Perfil farmacocinético y prolactina

Los sujetos sanos (normales), es decir, miembros delgados de una especie que no padecen tal enfermedad metabólica y/o elementos clave de la misma tienen perfiles de liberación de prolactina diarios altamente predecibles. En seres humanos, estos perfiles de liberación están caracterizados por un nivel de prolactina bajo y relativamente constante durante al estar despierto (día) seguido por un aumento pronunciado hasta un pico durante el sueño (noche) y una reducción más gradual posterior hasta el nivel al estar despierto por la mañana. Pueden administrarse uno o más agonistas de dopamina a un sujeto que lo necesita para modificar los ritmos de niveles de prolactina diarios aberrantes de modo que se parecen, o se aproximan más estrechamente en cuanto a fase y amplitud, a los ritmos de niveles de prolactina en plasma diurnos normales de miembros delgados, jóvenes y sanos de la misma especie y sexo. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.468.755; 5.496.803; 5.344.832, 5.585.347, 5.830.895 y 6.855.707 y las solicitudes de PCT US93/12701 y US95/09061. Tal modulación de los ritmos de prolactina se ha usado para tratar diabetes tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia o hiperglucemia, hiperlipoproteinemia, hiperfagia, obesidad, resistencia a la insulina (tolerancia a la glucosa alterada), hiperlipidemia, etc.

La forma de dosificación de película transmucosa de la presente invención puede producir un perfil farmacocinético particular de agonista de dopamina que es eficaz para modular los perfiles de prolactina en plasma de los pacientes reduciendo los niveles de prolactina en plasma diurnos elevados de manera aberrante hasta dentro de niveles diurnos normales bajos sin prolongar un nivel de prolactina en plasma resultante equivalente hasta la noche (u horas de sueño) y, por tanto, no da como resultado niveles de prolactina en plasma diurnos y nocturnos equivalentes, potenciando por tanto el tratamiento de trastornos metabólicos y/o elementos clave de trastornos metabólicos en sujetos con tales trastornos de secreción de prolactina. Sin embargo, debe apreciarse que la "normalización" del ritmo circadiano de prolactina no es, de por sí, necesariamente un requisito para la mejora inducida por agonista de dopamina del metabolismo, sino que más bien tal actividad de "normalización" puede funcionar para potenciar mejoras inducidas por agonista de dopamina de la enfermedad metabólica y elementos clave de la misma.

La forma de dosificación de película transmucosa de la presente invención también puede producir un perfil farmacocinético particular que es eficaz para reducir los niveles de concentración de norepinefrina en plasma elevada sin que el agonista de dopamina tenga que estar presente en la circulación durante todo el día. Tales influencias de las formas de dosificación parenterales, aunque no son un requisito previo para su actividad sobre la enfermedad metabólica, potencian mejoras en la enfermedad metabólica y elementos clave de la misma.

Las formulaciones tienen de manera deseable un perfil farmacocinético que potencia la eficacia de un agente activo.

Los perfiles farmacocinéticos son indicativos de la absorción y disposición de agente(s) activo(s) y pueden definirse mediante datos de concentración en plasma usados para evaluar parámetros farmacocinéticos clave tales como, por ejemplo, $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$, AUC y t_{retraso} . $T_{\text{máx}}$ es el tiempo hasta la concentración pico. $C_{\text{máx}}$ es la concentración pico. AUC es el área bajo la curva (AUC). t_{retraso} es el tiempo de retraso de la absorción.

Puede considerarse que el proceso de absorción aumenta la cantidad de un compuesto o dosis x introducida en un sistema. Los estudios de absorción buscan definir la tasa de entrada, dx/dt , de la dosis x . Por ejemplo, una infusión a tasa constante, R , de un fármaco puede ser de 1 mg/h, mientras que la integral a lo largo del tiempo de dx/dt se denomina alcance de entrada de fármaco, $x(t)$, es decir, la cantidad total de fármaco x administrada hasta ese momento

particular t. Pueden crearse perfiles de absorción complejos mediante el uso de liberación controlada, sostenida, retrasada o programada de fármacos a partir de una forma de dosificación.

5 La disposición se subdivide adicionalmente en el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación o excreción de un fármaco, denominado de manera colectiva ADME.

10 Los procesos de disposición pueden considerarse como el aclaramiento o disposición de fármaco. Generalmente, el proceso de disposición distribuye el fármaco dentro del sistema, convierte o metaboliza el fármaco, y elimina el fármaco o metabolitos del fármaco haciéndolos pasar a través de la orina, heces, sudor, exhalación u otras vías de eliminación.

15 En una realización, la forma de dosificación de película transmucosa de la presente invención proporciona el mantenimiento de un aumento nocturno del nivel de prolactina en plasma (un acontecimiento fisiológico neuroendocrino) en sujetos obesos/resistentes a la insulina o con diabetes tipo 2.

20 Los criterios de ADME influyen en los niveles y la cinética de exposición a fármaco en los tejidos y, por tanto, influyen en el rendimiento y la actividad farmacológica de un fármaco. Antes de que un agente activo pueda ejercer un efecto farmacológico en los tejidos, tiene que absorberse en el torrente sanguíneo. Entonces, el agente activo debe distribuirse a su(s) sitio(s) efector(es), lo más habitualmente a través del torrente sanguíneo. Los agentes activos comienzan a metabolizarse en cuanto entran en el organismo. Los compuestos y sus metabolitos necesitan excretarse del organismo mediante excreción, habitualmente a través de los riñones (orina) o en las heces. A menos que la excreción sea completa, la acumulación de sustancias extrañas puede afectar de manera adversa al metabolismo normal.

25 En una realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos o de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

30 En otra realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos o de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 50% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 180 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

35 En otra realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos o de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de aproximadamente el 70 al 100% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

40 En una realización preferida, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos o de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 minutos tras la administración, una concentración de fármaco en plasma de al menos el 70 al 100% de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 180 a aproximadamente 360 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

45 En otra realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos o de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 minutos tras la administración, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente el 35-65% de $C_{\text{máx}}$ dentro de un plazo de aproximadamente 30-150 minutos después de $T_{\text{máx}}$, seguido por un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ durante de aproximadamente 60 de 420 minutos, seguido por una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

50 Preferiblemente, un perfil farmacocinético tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 15 a aproximadamente 90 minutos tras la administración, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente el 35-65% de $C_{\text{máx}}$ dentro de un plazo de aproximadamente 30-90 minutos después de $T_{\text{máx}}$, seguido por un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ durante de aproximadamente 60 a 360 minutos, seguido por una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

55 En otra realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético que tiene un $T_{\text{máx}}$ en plasma de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 minutos tras la administración, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ dentro de un plazo de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 minutos de $T_{\text{máx}}$ seguido por un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, seguido por una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.

- En aún otra realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ en plasma de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos tras la administración, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ dentro de un plazo de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 minutos de $T_{\text{máx}}$, un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$ durante una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 240 minutos, y una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden.
- En una realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con un $T_{\text{máx}}$ en plasma de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos tras la administración, un $T_{\text{máx}}$ en plasma de 10 a 60 minutos tras la administración, un $T_{\text{máx}}$ en plasma de 10 a 90 minutos tras la administración, un $T_{\text{máx}}$ en plasma de 15 a 90 minutos tras la administración o un $T_{\text{máx}}$ en plasma de 15 a 60 minutos tras la administración.
- En una realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con el 90% del agente activo aclarado del plasma dentro de un plazo de aproximadamente 240 a aproximadamente 480 minutos desde el final del nivel posterior a $C_{\text{máx}}$.
- En una realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético con sustancialmente la totalidad del agente activo aclarado del plasma dentro de un plazo de aproximadamente 5 horas tras el final de la meseta en plasma.
- En una realización, la forma de dosificación muestra un perfil farmacocinético en el que la meseta posterior a $C_{\text{máx}}$ se mantiene durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 horas.
- En una realización, más de aproximadamente el 10% del agente activo total de una forma de dosificación se absorbe en el plasma. En otra realización, más de aproximadamente el 35% del agente activo total de una forma de dosificación se absorbe en el plasma.
- En una realización, se combina un potenciador de la permeabilidad en una porción de la forma de dosificación con un mecanismo de liberación sostenida en otra porción de la forma de dosificación para permitir el pico rápido seguido por la "cola" sostenida del perfil farmacocinético de la formulación.
- Los perfiles farmacocinéticos anteriormente descritos permiten un pico de agonista de dopamina en la circulación que puede usarse para tener un impacto sobre un sistema neurooscilante circadiano (por ejemplo, núcleo supraquiasmático) en el cerebro para influir de manera positiva en su regulación de metabolismo mediante control de salida con respecto a otros centros reguladores del metabolismo en el cerebro para mejorar de ese modo el metabolismo periférico inmediatamente seguido por un nivel inferior sostenido de liberación de agonista de dopamina en la circulación durante un determinado periodo de tiempo que puede influir directamente en otros centros reguladores del metabolismo en el cerebro para mejorar el metabolismo.
- Algunos de los perfiles farmacocinéticos anteriormente descritos permiten un pico pulsado de agonista de dopamina en la circulación que puede usarse para tener un impacto sobre un sistema neurooscilante circadiano (por ejemplo, núcleo supraquiasmático) en el cerebro seguido por un nivel inferior sostenido de liberación de agonista de dopamina en la circulación durante un determinado periodo de tiempo.
- Cuando se usan a las dosificaciones apropiadas y en los momentos predeterminados del día en un individuo con enfermedad metabólica, los perfiles farmacocinéticos anteriormente descritos pueden imitar el patrón diario natural de la dopamina en el cerebro en centros de control metabólico dentro del cerebro de un individuo normal sano de la misma especie y mejorar de ese modo la enfermedad metabólica.
- Por tanto, la forma de dosificación según la presente invención puede mostrar un perfil farmacocinético que tiene un $T_{\text{máx}}$ en plasma seguido por un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ de al menos el 70 al 100% durante un periodo de tiempo sostenido antes de una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden. Véase, por ejemplo, la figura 1. Alternativamente, una forma de dosificación según la presente invención puede mostrar un perfil farmacocinético que tiene un $T_{\text{máx}}$ en plasma, seguido por un nivel posterior a $C_{\text{máx}}$ que disminuye a lo largo del tiempo hasta aproximadamente la mitad de $C_{\text{máx}}$, un nivel reducido y que después se sostiene durante un periodo de tiempo antes de una reducción del nivel en plasma que puede aproximarse a una cinética de eliminación de primer orden. Véase, por ejemplo, la figura 2.
- Cuando se administran uno o más agonistas de dopamina D_1 o D_2 con un agente de acción periférica, el uno o más agonistas de dopamina y el agente de acción periférica pueden tener el mismo perfil farmacocinético o perfiles farmacocinéticos similares o sustancialmente similares, por ejemplo, cualquiera de los perfiles farmacocinéticos expuestos anteriormente. Alternativamente, cuando el uno o más agonistas de dopamina se administran con un agente de acción periférica, el uno o más agonistas de dopamina y el agente de acción periférica pueden tener perfiles farmacocinéticos diferentes. En determinadas realizaciones, por ejemplo, el uno o más agonistas de dopamina tienen un perfil farmacocinético expuesto anteriormente y un agente de acción periférica tiene un perfil farmacocinético que

tiene un $T_{\text{máx}}$ de entre 0-90 min con una concentración de nivel en plasma de más de o igual a aproximadamente el 25% de $C_{\text{máx}}$ desde el tiempo de $T_{\text{máx}}$ hasta 12 horas tras $T_{\text{máx}}$.

El perfil farmacocinético particular producido mediante la forma de dosificación según la presente invención variará, en parte, basándose en la cantidad de agente activo incluida en la formulación de dosificación.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación incluye bromocriptina como agente activo y muestra uno de los perfiles farmacocinéticos anteriores, más preferiblemente con una $C_{\text{máx}}$ de 25-400 pg/ml.

Además, los expertos en la técnica apreciarán que la tasa de disolución *in vitro* deseada, y/o la concentración en plasma *in vivo* de agonistas de dopamina a lo largo del tiempo, puede obtenerse seleccionando la una o más formas de agonista de dopamina, es decir, seleccionando una o más formas de sal, formas cristalinas (incluyendo una o más formas polimórficas) o formas amorfas para su uso en las composiciones de liberación inmediata o controlada de la presente invención.

Administración

La cantidad del/de los agonista(s) de dopamina que va a administrarse a un paciente puede variar dependiendo, por ejemplo, del peso del paciente, y la naturaleza o intensidad de la enfermedad metabólica o los elementos clave de la misma. Una cantidad eficaz del/de los agonista(s) de dopamina puede administrarse en una o más formas de dosificación, o bien simultáneamente o bien en momentos diferentes, y un agonista de dopamina puede administrarse o bien de manera independiente o bien junto con otro(s) agonista(s) de dopamina.

Preferiblemente, las formas de dosificación pueden administrarse en una única dosis diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50,0 mg de agente activo. El intervalo preferido es de 0,02 a 50 mg de agente activo, un intervalo más preferido es de 0,02 a 25 mg de agente activo y el intervalo más preferido es de 0,1 a 25 mg de agente activo.

La conjunta administración de uno o más agonistas de dopamina D_1 con uno o más agonistas D_2 da como resultado efectos sinérgicos en la mejora de uno o más índices metabólicos relacionados con el metabolismo de glucosa o lípidos, y por tanto una modificación o regulación mejorada de al menos uno del metabolismo de glucosa y lípidos.

La administración del agonista D_2 es preferiblemente programada. El agonista D_2 puede administrarse en un momento predeterminado.

La administración del agonista D_1 es preferiblemente programada. El agonista D_1 se administra en un momento predeterminado. Dado que el agonista D_1 amplifica el efecto del agonista D_2 conjunto, resulta ventajoso administrar el agonista D_1 en o aproximadamente en el momento de administración del/de los agonista(s) D_2 conjunto(s), de tal manera que el periodo de actividad del agonista D_1 en el torrente sanguíneo del sujeto tratado se solapa (de hecho, preferiblemente se solapa lo más posible) con el periodo de actividad del/de los agonista(s) D_2 conjunto(s). La duración del nivel de meseta en plasma posterior a $T_{\text{máx}}$ del agonista D_1 puede persistir durante un periodo de tiempo más prolongado que el del agonista D_2 . Por conveniencia de administración y con el fin de fomentar el cumplimiento del sujeto, el agonista D_1 puede administrarse al mismo tiempo que el/los agonista(s) D_2 conjunto(s).

Preferiblemente, la(s) forma(s) de dosificación es/son para su administración una vez al día. Más preferiblemente, la(s) forma(s) de dosificación se administra(n) una vez al día por la mañana. Lo más preferiblemente, la(s) forma(s) de dosificación es/son para su administración una vez al día en un momento predeterminado para su biodisponibilidad por la mañana en un punto tras el pico en el nivel de prolactina en plasma.

Las formas de dosificación son preferiblemente para su administración por la mañana desde aproximadamente las 04:00 hasta aproximadamente las 12:00 horas. Más preferiblemente, las formas de dosificación son para su administración por la mañana desde aproximadamente las 05:00 hasta aproximadamente las 12:00 horas. Lo más preferiblemente, las formas de dosificación son para su administración por la mañana desde aproximadamente las 05:00 hasta aproximadamente las 10:00 horas.

Para tratar a vertebrados, las dosificaciones de agonistas de dopamina son normalmente para su administración a lo largo de un periodo que oscila desde aproximadamente 10 días hasta aproximadamente 180 días o más prolongado (por ejemplo, mayor de o igual a 1 año). Sin embargo, pacientes, por ejemplo, pacientes en estado físico particularmente malo o aquellos de edad avanzada, pueden requerir un tratamiento más prolongado o incluso continuo. Una duración de tratamiento que supera seis meses o incluso un tratamiento continuo puede ser deseable, aunque no se requiera.

La administración de agonistas D_1 y D_2 conduce normalmente a la mejora de al menos un estado o índices indicativos de un trastorno metabólico. Por tanto, en algunas realizaciones, la administración de agonista D_1 y D_2 conduce a una reducción de uno o más de un trastorno metabólico y/o elementos clave del mismo tales como depósitos de grasa corporal, peso corporal, glucosa en plasma o sangre, insulina circulante, triglicéridos (TG) en plasma, ácidos grasos libres en plasma (FFA), factores de riesgo cardiometabólico tales como factores inflamatorios relacionados con el

sistema cardiovascular, potenciadores de la disfunción endotelial vascular y sustancias hipercoagulantes incluyendo, pero sin limitarse a, PAI-1 o fibrinógeno, tasa o potencial de coagulación en sangre, factores neuroendocrinos que potencian la resistencia a la insulina, tensión arterial, disfunción y/o insuficiencia renal y consumo de alimentos.

En otras realizaciones, la forma de dosificación de la presente invención proporciona uno o más de los siguientes acontecimientos fisiológicos metabólicos en sujetos con síndrome metabólico, obesos, obesos/resistentes a la insulina, prediabéticos o con diabetes tipo 2: (1) mejora de la hiperglucemia, hipertrigliceridemia, glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina; (2) mejora de la hipertensión; (3) reducción de índices fisiológicos de inflamación cardiovascular, disfunción endotelial, hipercoagulación o coagulación en sangre; y/o (4) reducción de depósitos de grasa corporal o peso corporal o ambos, (5) mejora de la renal función o (6) mejora de la función cardíaca.

En una determinada realización, la forma de dosificación permite un aumento nocturno (02:00-06:00 horas) de la prolactina en plasma de al menos el 35% mayor que el nivel circulante diurno promedio (07:00-19:00 horas) de la hormona tras la administración temprano por la mañana de tal preparación farmacéutica de agonista de dopamina medido al menos 6 meses después del inicio de tal tratamiento.

En una determinada realización, los niveles de norepinefrina en plasma elevados (al menos el 15% mayores que un promedio para un individuo sano normal de la misma edad y sexo) se reducen en al menos el 10% mediante tal tratamiento. En una realización, los niveles de norepinefrina en plasma elevados se reducen en al menos el 15%.

En una determinada realización, los niveles de prolactina en plasma nocturnos son al menos el 35% mayores que el nivel de prolactina circulante diurno promedio después de tal tratamiento con agonista de dopamina cuando se miden a los 6 meses desde el inicio del tratamiento.

En una determinada realización, la forma de dosificación no produce efectos GI desfavorables, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea, en más del 15% de la población tratada.

En una determinada realización, la forma de dosificación incluye bromocriptina y otros derivados de cornezuelo del centeno y produce una concentración circulante de metabolitos que no es mayor de aproximadamente el 50% de la concentración de ese metabolito producida por una dosis oral de bromocriptina (u otros derivados de cornezuelo del centeno) que produce el mismo nivel circulante de bromocriptina (u otros derivados de cornezuelo del centeno).

Preparación de formas de dosificación

El agua y la luz pueden acelerar la degradación de compuestos de tipo de cornezuelo del centeno mediante fotooxidación, fotorreducción, reacciones de reducción-oxidación que implican agua (por ejemplo, descomposición de bromocriptina para dar bromocriptinina tras una exposición excesiva a agua o humedad). Por tanto, la preparación de formas de dosificación parenterales estables que comprenden agonistas de dopamina relacionados con cornezuelo del centeno debe llevarse a cabo para minimizar la exposición a la luz y la absorción de agua.

Cuando la producción de la forma de dosificación de la invención no ha tenido lugar en condiciones asépticas, puede llevarse a cabo una esterilización final mediante métodos convencionales conocidos por el experto, por ejemplo mediante tratamiento en autoclave o esterilización por filtración. Las suspensiones de la invención que pueden administrarse por vía parenteral se han producido preferiblemente en condiciones asépticas.

Pueden realizarse otras técnicas de formulación usando técnicas bien conocidas en la técnica. Los siguientes ejemplos de tales técnicas son ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

Debe añadirse estearato de magnesio y ácido esteárico en último lugar a formulaciones y combinarse durante 2 min. Debe evitarse el magnesio para la preparación de formulaciones de agonista de dopamina relacionado con cornezuelo del centeno en la medida en que el magnesio reduce en gran medida su estabilidad.

Pueden prepararse formas de dosificación particulares usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Para todas las realizaciones, los componentes se facilitan como porcentaje de peso total. A continuación se presentan directrices no limitativas para preparar determinados tipos de formas de dosificación:

Forma de dosificación inyectable o líquida

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación inyectable o líquida no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se disuelve un agonista de dopamina en disolvente no acuoso o está en suspensión coloidal de pequeño tamaño agregado en el recipiente uno y agonista de dopamina en suspensión coloidal de tamaño agregado más grande que en el recipiente uno (incluyendo, pero sin limitarse necesariamente a, agonista de dopamina micronizado) en portador líquido en el recipiente dos a una cantidad total de 0,02 a 50,0 mg.

El recipiente uno puede contener diversas cantidades de disolvente no acuoso tal como etanol, isopropanol o propanol

a de 10 a 50 µl. A esta disolución se le añade un pequeño volumen (aproximadamente el 25% del volumen de disolución) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro tal como aceites vegetales tales como, pero sin limitarse a, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite mineral.

- 5 Opcionalmente, después se combina la disolución en el recipiente uno con agentes permeabilizantes anhidros, bioadhesivos, polímeros y/o estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido cítrico o ácido ascórbico) para dar un volumen final de disolución de no más de 100 µl.

10 El recipiente dos puede contener disolvente o bien acuoso o bien no acuoso tal como etanol, isopropanol o propanol a de 10 a 50 µl.

A esta disolución se le añade un pequeño volumen (aproximadamente el 25% del volumen de disolución) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro tal como aceites vegetales tales como, pero sin limitarse a, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite mineral.

- 15 Opcionalmente, entonces se combina la disolución en recipiente dos con agentes permeabilizantes anhidros, bioadhesivos, polímeros y/o estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido cítrico o ácido ascórbico) para dar un volumen final de disolución de no más de 100 µl.

20 Forma de dosificación de aerosol

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de aerosol. Las formas de dosificación de aerosol pueden prepararse generalmente añadiendo un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno) a una forma de dosificación líquida.

25 Forma de dosificación de aerosol

- Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de aerosol no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se solubiliza un agonista de dopamina en disolvente no acuoso tal como etanol anhidro en un entorno de baja humedad opcionalmente en combinación con un agente reductor de la irritación de tejido mucoso y después se coloca en una cámara de un recipiente de metal o plástico duro que se presuriza con un gas inerte tal como nitrógeno. El recipiente está equipado con un mecanismo para dosificación medida en forma de pulverización de aerosol o similar en el intervalo de 5 a 100 µl por dosis. Opcionalmente, tras la solubilización en etanol tal como anteriormente, se añaden agentes permeabilizantes (tales como sales biliares, tensioactivos, ácidos grasos y derivados, quelantes, ciclodextrinas, quitosano, alcoholes inferiores), bioadhesivos (tales como Carbopol 934P, Carbopol 974P, 1Voveou AA-1, polivinilpirrolidona) y/o estabilizantes tales como polietilenglicol conocidos en la técnica para facilitar la administración mucosa de agonista de dopamina a la circulación sistémica a través del sitio mucoso de administración a la disolución de agonista de dopamina. Adicionalmente, se añade una cantidad de polímero anhidro tal como polietilenglicol para mejorar la solubilidad de los componentes de soluto y reducir la concentración de etanol a la disolución de agonista de dopamina - etanol.

- 40 En una segunda cámara separada del mismo recipiente, se microniza el agonista de dopamina y se añade a un vehículo disolvente apropiado tal como polietilenglicol para formar una suspensión coloidal. A tal suspensión coloidal se le añaden agentes permeabilizantes, bioadhesivos y/o estabilizantes conocidos e la técnica que o bien son solubles en el vehículo o bien también forman una suspensión coloidal. Tal suspensión de agonista de dopamina se coloca en un recipiente de metal o plástico duro para la administración mediante pulverización con presurización de gas inerte.

Forma de dosificación de aerosol

- Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de aerosol no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se añade agonista de dopamina a disolvente a una concentración de 0,1 a 5,0 mg por aproximadamente 10 - 50 µl de un disolvente o bien acuoso o bien no acuoso tal como etanol. A la disolución se le añade un pequeño volumen (25% del volumen de disolución) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso tal como aceite de oliva o aceite mineral. Opcionalmente, a esta mezcla se le añaden potenciadores de la captación mucosa tales como ácido graso libre, y/o bioadhesivos tales como polivinilpirrolidona. Se mezcla la disolución hasta que se disuelve completamente el agonista de dopamina y después se coloca la disolución en un dispositivo impenetrable frente a la luz que se presuriza con gas inerte tal como nitrógeno y equipado con un mecanismo para la administración dosificada de 10 a 100 µl de pulverización por dosificación para proporcionar una dosis de 0,1 a 5,0 mg agonista de dopamina.

- 60 En una segunda cámara separada del mismo dispositivo, se añade agonista de dopamina a un disolvente o bien acuoso o bien no acuoso, tal como etanol anhidro en un entorno de baja humedad a una concentración de 0,1 a 50,0 mg por aproximadamente 5 - 25 µl de etanol. Tras la disolución completa del agonista de dopamina en el disolvente, se añade un polímero tal como polietilenglicol, o ácidos grasos de cadena larga o aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de maíz o aceite mineral para producir una disolución aproximada de 70/30 de etanol/otro agente para ajustar la tasa de absorción de agonista de dopamina de esta preparación para que sea diferente de (más lenta

que) la de la preparación de la otra cámara del recipiente. A la disolución, se le añade un pequeño volumen (25% del volumen de disolución) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso tal como aceite de oliva o aceite mineral. A esta disolución se le añaden potenciadores de la captación mucosa tales como ácido graso libre, y/o bioadhesivos tales como polivinilpirrolidona. Se mezcla la disolución hasta que se disuelve completamente el agonista de dopamina o se prepara como suspensión coloidal y después se coloca la disolución en un dispositivo impenetrable frente a la luz que se presuriza con gas inerte tal como nitrógeno y equipado con un mecanismo para la administración dosificada de 10 a 50 µl de pulverización por dosificación para proporcionar una dosis de 0,1 a 50,0 mg de agonista de dopamina.

Forma de dosificación de aerosol o líquida

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de aerosol o líquida no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se microniza agonista de dopamina hasta un diámetro de entre 0,1 y 1,0 µm y después se añade a un polímero tal como polietilenglicol o a ácido graso, o a un aceite vegetal tal como aceite mineral o similar para formar una suspensión coloidal de 0,1 a 5,0 mg de agonista de dopamina por 10 - 50 µl de vehículo. A la suspensión se le añade un pequeño volumen (25% de volumen de suspensión) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso tal como aceite de oliva o aceite mineral. A esta suspensión se le añaden potenciadores de la captación mucosa tales como ácido graso libre, y/o bioadhesivos tales como polivinilpirrolidona. Se coloca la suspensión en un dispositivo impenetrable frente a la luz que se presuriza con gas inerte tal como nitrógeno y equipado con un mecanismo para la administración dosificada de 10 a 100 µl de pulverización por dosificación para proporcionar una dosis de 0,1 a 5,0 mg de agonista de dopamina.

En una segunda cámara separada del mismo dispositivo, se añade agonista de dopamina a disolvente o bien acuoso o bien no acuoso tal como etanol anhidro en un entorno de baja humedad a una concentración de 0,1 a 50,0 mg por aproximadamente 5 - 25 µl de etanol. Tras la disolución completa del agonista de dopamina en el disolvente, se añade un polímero tal como polietilenglicol, o ácidos grasos de cadena larga o aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de maíz o aceite mineral para producir una disolución aproximada de 70/30 de etanol/otro agente para ajustar la tasa de absorción de agonista de dopamina de esta preparación para que sea diferente de (más lenta que) la de la preparación de la otra cámara del recipiente. A la disolución, se le añade un pequeño volumen (25% del volumen de disolución) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso tal como aceite de oliva o aceite mineral. A esta disolución se le añaden potenciadores de la captación mucosa tales como ácido graso libre, y/o bioadhesivos tales como polivinilpirrolidona. Se mezcla la disolución hasta que se disuelve completamente el agonista de dopamina o se prepara como suspensión coloidal y después se coloca la disolución en un dispositivo impenetrable frente a la luz que se presuriza o no se presuriza con gas inerte tal como nitrógeno y equipado con un mecanismo para la administración dosificada de 10 a 100 µl de pulverización por dosificación para proporcionar una dosis de 0,1 a 50,0 mg de agonista de dopamina.

Forma de dosificación sólida

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación sólida no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se prepara una forma de dosificación parenteral estable sólida de la presente invención que incluye: (1) un agonista de dopamina que tiene desde 0,02 hasta 50,0 mg de tamaño de partícula pequeño, y que tiene un tamaño de partícula relativamente más grande para disolución y absorción más lentas; mezclado con un antioxidante tal como ácido cítrico (2); se combina la mezcla con un portador tal como manitol y después se combina con un disgregante y bioadhesivo tal como Benecal o Kollidon CL y un polímero anhidro como aglutinante tal como celulosa o análogos de celulosa, polietilenglicol, ácido graso o aceite vegetal; (3) opcionalmente, una pequeña cantidad de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro tal como aceite de oliva o aceite mineral; y (4) se añaden opcionalmente, agentes permeabilizantes anhidros, bioadhesivos y/o estabilizantes adicionales seguidos por un lubricante tal como estearato o aceite de ricino para dar un peso final de no más de 200 mg para producir una forma de dosificación sólida de disolución rápida con absorción rápida y más lenta sostenida de agonista de dopamina e la que la dosificación final es de entre 0,02 y 50,0 mg. Estos componentes se añaden preferiblemente a la mezcla en este orden.

Forma de dosificación sólida

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación sólida. Se prepara una forma de dosificación parenteral estable sólida de la presente invención que incluye: (1) agonista de dopamina micronizado con diámetro (a) de 0,1 a 5,0 µm y (b) 10-200 µm a de 0,02 a 50,0 mg en total; mezclado con un antioxidante tal como ácido cítrico (2); se combina la mezcla con un portador tal como manitol y después se combina con un disgregante y bioadhesivo tal como Kollidon CL y un polímero anhidro como aglutinante tal como celulosa o análogos de celulosa, polietilenglicol, ácido graso o aceite vegetal; (3) opcionalmente, una pequeña cantidad de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro tal como aceite de oliva o aceite mineral; y (4) opcionalmente, se añaden agentes permeabilizantes anhidros, bioadhesivos y/o estabilizantes adicionales seguidos por un lubricante tal como estearato o aceite de ricino para dar un peso final de no más de 250 mg para producir una forma de dosificación sólida de disolución rápida con absorción rápida y más lenta sostenida de agonista de dopamina en la que la dosificación final es de entre 0,02 y 50,0 mg. Estos componentes se añaden preferiblemente a la mezcla en este orden.

Forma de dosificación sólida

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación sólida no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se añade agonista de dopamina a un disolvente o bien acuoso o bien anhidro tal como etanol en un entorno de baja humedad a una concentración de 0,1 a 50,0 mg por aproximadamente 50 - 250 µl de disolvente. Tras la disolución completa del agonista de dopamina en el disolvente, se añade un polímero tal como polietilenglicol o un ácido graso o un aceite vegetal para producir una disolución aproximada de 70/30 de disolvente/otro agente. A la disolución se le añade un pequeño volumen (25% de disolvente volumen) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso tal como aceite de oliva o aceite mineral. A esta disolución se le añaden potenciadores de la captación mucosa tales como ácido graso libre, y/o bioadhesivos tales como polivinilpirrolidona. Entonces puede combinarse la disolución de agonista de dopamina con un aglutinante o matriz tal como goma vegetal, gelatina, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio o aceite de ricino proporcionando una disolución rápida, se seca y después se forma para dar un lado de una forma de dosificación sólida a de 0,1 a 50,0 mg por dosificación para administración mucosa.

Una segunda porción de la forma de dosificación sólida está compuesta por (1) agonista de dopamina micronizado con diámetro de 0,1 a 5,0 µm o agonista de dopamina de tamaño de partícula pequeño de 10-200 µm a de 0,02 a 50,0 mg en total; mezclado con un antioxidante tal como ácido cítrico; (2) se combina la mezcla con un portador tal como manitol y después se combina con un disgregante y bioadhesivo tal como Kollidon CL y un polímero anhidro como aglutinante tal como celulosa o análogos de celulosa, polietilenglicol, ácido graso o aceite vegetal; (3) opcionalmente, una pequeña cantidad de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro tal como aceite de oliva o aceite mineral; y (4) opcionalmente, se añaden agentes permeabilizantes anhidros, bioadhesivos y/o estabilizantes adicionales seguidos por un agente de formación de matriz líquido tal como polivinilpirrolidona, gelatina o goma vegetal que se seca para dar un peso final de no más de 250 mg para producir una forma de dosificación sólida de disolución rápida con absorción rápida y más lenta sostenida de agonista de dopamina en la que la final dosificación es de entre 0,02 y 50,0 mg. Estos componentes se añaden preferiblemente a la mezcla en este orden. Las dos secciones de la forma de dosificación se combinan y se envasan en un envase de lámina de aluminio para prevenir la entrada de humedad. Alternativamente, las dos secciones se combinan una dentro de la otra para su administración que provoca una absorción rápida y una absorción más lenta y más sostenida.

Forma de dosificación sólida

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación sólida no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se microniza agonista de dopamina hasta un diámetro de entre 0,1 y 1,0 µm y después se añade a un polímero anhidro tal como polietilenglicol o a ácido graso o a un aceite vegetal para formar una suspensión coloidal de 0,1 a 1,0 mg de agonista de dopamina por 10 - 25 µl de vehículo. A la suspensión se le añade un pequeño volumen (25% de volumen de suspensión) de agente reductor de la irritación de tejido mucoso tal como aceite de oliva o aceite mineral. A esta suspensión se le añaden potenciadores de la captación mucosa tales como ácido graso libre, y/o bioadhesivos tales como polivinilpirrolidona. Después se combina la suspensión de agonista de dopamina con un aglutinante o matriz tal como goma vegetal, gelatina, manitol, polivinilpirrolidona o estearato. Entonces puede combinarse la suspensión coloidal de agonista de dopamina con un aglutinante o matriz tal como goma vegetal, gelatina, polivinilpirrolidona, estearato o aceite de ricino proporcionando una disolución rápida, se seca y después se forma para dar un lado de una forma de dosificación sólida a de 0,1 a 50,0 mg por dosificación para administración mucosa.

Una segunda porción de la forma de dosificación sólida está compuesta por (1) agonista de dopamina de tamaño de partícula pequeño de 10-200 µm a de 0,02 a 50,0 mg en total mezclado con un antioxidante tal como ácido cítrico; (2) se combina la mezcla con un portador tal como manitol y después se combina con un disgregante y bioadhesivo tal como Kollidon CL y un polímero anhidro como aglutinante tal como celulosa o análogos de celulosa, polietilenglicol, ácido graso o aceite vegetal; (3) opcionalmente, una pequeña cantidad de agente reductor de la irritación de tejido mucoso anhidro tal como aceite de oliva o aceite mineral; y (4) opcionalmente, se añaden agentes permeabilizantes anhidros, bioadhesivos y/o estabilizantes adicionales seguidos por un agente de formación de matriz líquido tal como polivinilpirrolidona, gelatina o goma vegetal que se seca para dar un peso final de no más de 250 mg para producir una forma de dosificación sólida de disolución rápida con absorción rápida y más lenta sostenida de agonista de dopamina en la que la dosificación final es de entre 0,02 y 50,0 mg. Estos componentes se añaden preferiblemente a la mezcla en este orden. Las dos secciones de la forma de dosificación se combinan y se envasan en un envase de lámina de aluminio para prevenir la entrada de humedad. Alternativamente las dos secciones pueden combinarse una dentro de la otra para su administración que provoca una absorción rápida y una absorción más lenta y más sostenida.

Forma de dosificación de comprimido sólido

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de comprimido sólido no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 3-50% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-10% de deslizante, hasta aproximadamente el 70% de potenciador de la solubilidad, hasta aproximadamente el 25% de potenciador de la bioadhesión, hasta aproximadamente el 30% de potenciador de la penetración, aproximadamente hasta el 95% de disgregante, aproximadamente hasta el 95% de carga y aproximadamente hasta el 65% de agente efervescente.

- 5 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 3-20% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, hasta aproximadamente el 30% de potenciador de la solubilidad, hasta aproximadamente el 10% de potenciador de la bioadhesión, hasta aproximadamente el 20% de potenciador de la penetración, aproximadamente hasta el 85% de disgregante, aproximadamente hasta el 80% de carga y aproximadamente hasta el 45% de agente efervescente.
- 10 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 7-15% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-2,5% de deslizante, aproximadamente el 2-20% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-8% de potenciador de la bioadhesión, hasta aproximadamente el 15% de potenciador de la penetración, aproximadamente hasta el 82% de disgregante, aproximadamente hasta el 75% de carga y aproximadamente hasta el 45% de agente efervescente.
- 15 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-2% de deslizante, aproximadamente el 1-5% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-8% de potenciador de la bioadhesión, hasta aproximadamente el 15% de potenciador de la penetración, aproximadamente hasta el 12% de disgregante y aproximadamente hasta el 75% de carga.
- 20 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-2% de deslizante, aproximadamente el 1-5% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-8% de potenciador de la bioadhesión, hasta aproximadamente el 15% de potenciador de la penetración, aproximadamente hasta el 12% de disgregante y aproximadamente hasta el 75% de carga.
- 25 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-2% de deslizante, aproximadamente el 1-5% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-8% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 75-85% de disgregante, hasta aproximadamente el 15% de potenciador de la penetración y aproximadamente hasta el 75% de carga.
- 30 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 3-20% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 0,5-10% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-15% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 3-25% de disgregante, hasta aproximadamente el 30% de potenciador de la penetración y aproximadamente el 3-85% de carga.
- 35 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-2% de deslizante, aproximadamente el 1-5% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-8% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 60-80% de disgregante y hasta aproximadamente el 15% de potenciador de la penetración.
- 40 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 3-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 1-6% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-6,5% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 60-90% de disgregante y hasta aproximadamente el 30% de potenciador de la penetración.
- 45 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 3-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 1-10% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-10% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 60-90% de disgregante y hasta aproximadamente el 30% de potenciador de la penetración.
- 50 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 10-20% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-2% de deslizante, aproximadamente el 15-25% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 8-15% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 6-12% de disgregante y aproximadamente el 35-45% de agente efervescente.
- 55 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-35% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 10-40% de potenciador de la solubilidad, el 5-25% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 3-25% de disgregante y aproximadamente el 10-65% de agente efervescente.
- 60 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-5% de agentes activos, aproximadamente el 3-20% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 0,5-10% de potenciador de la solubilidad, el 2-15% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 3-25% de disgregante, aproximadamente el 40-95% de carga y de manera opcional
- 65

aproximadamente el 5-30% de potenciador de la penetración.

- 5 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-4,5% de agentes activos, aproximadamente el 3-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 1-6% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-6,5% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 60-90% de disgregante y de manera opcional aproximadamente el 5-30% de potenciador de la penetración.
- 10 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 1-6% de agentes activos, aproximadamente el 3-10% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 1-10% de potenciador de la solubilidad, aproximadamente el 2-10% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 60-90% de disgregante y de manera opcional aproximadamente el 5-30% de potenciador de la penetración.
- 15 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-5% de agentes activos, aproximadamente el 5-35% de matriz de liberación, aproximadamente el 0,5-5% de deslizante, aproximadamente el 10-40% de potenciador de la solubilidad, el 5-25% de potenciador de la bioadhesión, aproximadamente el 3-25% de disgregante y aproximadamente el 10-65% de agente efervescente.
- 20 Para las formas de dosificación anteriormente mencionadas: los componentes de matriz de liberación preferidos son Carbopol 974, Bebecel o goma xantana o una mezcla de los mismos; los deslizantes preferidos son estearato de magnesio y ácido esteárico; los potenciadores de la solubilidad preferidos son ácido cítrico y ácido ascórbico; el potenciador de la bioadhesión preferido es polivinilpirrolidona; los disgregantes preferidos son Pharmaburst y Explotab (glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón de sodio); las cargas preferidas son Cab-o-Sil, manitol granular y
- 25 celulosa microcristalina tal como ProSolv; y el agente efervescente preferido es Effersoda-12.
- 30 Para las formas de dosificación anteriormente mencionadas: el componente de matriz de liberación más preferido es Bebecel; el deslizante más preferido es ácido esteárico; el potenciador de la solubilidad más preferido es ácido cítrico; el potenciador de la bioadhesión más preferido es polivinilpirrolidona; el disgregante más preferido es Pharmaburst; las cargas más preferidas son manitol granular y celulosa microcristalina tal como ProSolv; y el agente efervescente más preferido es Effersoda-12.
- 35 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-5% de agonista de dopamina, aproximadamente el 3-20% de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico, aproximadamente el 0,5-10% de ácido cítrico, aproximadamente el 2-15% de PVP, aproximadamente el 3-25% de glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón de sodio, aproximadamente el 40-80% de manitol y aproximadamente el 3-25% de ProSolv.
- 40 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-5% de agonista de dopamina, aproximadamente el 3-20% de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico, aproximadamente el 0,5-10% de ácido cítrico, aproximadamente el 2-15% de PVP, aproximadamente el 3-25% de glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón de sodio, aproximadamente el 40-80% de manitol, aproximadamente el 3-25% de ProSolv y aproximadamente el 5-30% de ciclodextrina.
- 45 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-4,5% de agonista de dopamina, aproximadamente el 3-10% de HPMC, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico, aproximadamente el 1-6% de ácido cítrico, aproximadamente el 2-6,5% de PVP y aproximadamente el 60-90% de Pharmaburst.
- 50 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-4,5% de agonista de dopamina, aproximadamente el 3-10% de HPMC, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico, aproximadamente el 1-6% de ácido cítrico, aproximadamente el 2-6,5% de PVP, aproximadamente el 60-90% de Pharmaburst y aproximadamente el 5-30% de ciclodextrano.
- 55 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 1-6% de agonista de dopamina, aproximadamente el 3-10% de HPMC, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico, aproximadamente el 1-10% de ácido cítrico, aproximadamente el 2-10% de PVP y aproximadamente el 60-90% de Pharmaburst.
- 60 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 1-6% de agonista de dopamina, aproximadamente el 3-10% de HPMC, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico, aproximadamente el 1-10% de ácido cítrico, aproximadamente el 2-10% de PVP, aproximadamente el 60-90% de Pharmaburst y aproximadamente el 5-30% de ciclodextrano.
- 65 Una forma de dosificación de comprimido sublingual sólido puede comprender aproximadamente el 0,5-5% de agonista de dopamina, aproximadamente el 5-35% de HPMC, aproximadamente el 0,5-5% de ácido esteárico,

aproximadamente el 10-40% de ácido cítrico, aproximadamente el 5-25% de PVP, aproximadamente el 3-25% de Pharmaburst y aproximadamente el 10-65% de Effersoda-12.

Forma de dosificación de gel transdérmico

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de gel transdérmico no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se preparan formulaciones de gel transdérmico disolviendo un estabilizante (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido cítrico o ácido ascórbico) en un tensioactivo tal como ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico o polietilenglicol. Se añade un disolvente no acuoso adicional (por ejemplo, propilenglicol, glicerol, alcoholes de cadena corta sustituidos o no sustituidos tales como etanol, isopropanol o propanol) y se somete a sonicación. Opcionalmente puede añadirse un bioadhesivo/matriz de liberación de agonista activo al disolvente no acuoso antes de la sonicación. Se añade gradualmente un agente permeabilizante (por ejemplo, sales biliares, ácidos grasos, ácido graso derivados, ésteres de ácidos grasos, derivados de enamina y alfa-cetoaldehídos, colato de sodio, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, salicilato de sodio, ácido etilendiaminatetraacético de sodio (EDTA), aprotinina, azona, 5-metoxisalicilato de sodio, 1-oleilazacicloheptan-2-ona y/o sílices con una alta afinidad por disolventes acuosos, tales como la sílice precipitada mejor conocida con la marca comercial Syloid®, maltodextrinas, β -ciclodextrinas, tensioactivos, quelantes, ciclodextrinas, quitosano y alcoholes inferiores) a la disolución con la ayuda de agitación manual y sonicación.

Se empuja la suspensión espesa resultante a través de un tamiz de acero inoxidable de tamaño 40 de malla. Se añade la suspensión cremosa lechosa (la disolución madre lentamente separada después de varios días de almacenamiento posterior en el frigorífico) a la mezcla de polipropileno y se somete a sonicación durante 5 min. Se añaden gradualmente agentes permeabilizantes a la disolución, con la ayuda de agitación manual y sonicación.

Forma de dosificación de gel transdérmico

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de gel transdérmico no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-95% de disolventes, aproximadamente el 1-30% de espesante, 0,5-10% de estabilizante y hasta aproximadamente el 35% de potenciadores de bioadhesivos.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-90% de disolventes, aproximadamente el 5-12% de espesante y el 0,5-1,5% de estabilizante.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-90% de disolventes, aproximadamente el 3-25% de espesante, aproximadamente el 0,5-30% de potenciadores de bioadhesivos y el 0,5-5% de estabilizante.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-90% de disolventes, aproximadamente el 3-25% de espesante y el 0,5-5% de estabilizante.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender aproximadamente el 0,5-10% de agentes activos, aproximadamente el 50-95% de disolventes, aproximadamente el 3-25% de espesante y el 0,5-5% de estabilizante.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender aproximadamente el 0,5-10% de agentes activos, aproximadamente el 50-95% de disolventes, aproximadamente el 3-25% de espesante, aproximadamente el 1,5-30% de potenciadores de bioadhesivos y el 0,5-5% de estabilizante.

Para las formas de dosificación de gel transdérmico anteriormente mencionadas: los disolventes preferidos son propilenglicol y glicerol; el espesante preferido es sílice 200; el agente de estabilización preferido es ácido cítrico anhidro, y los bioadhesivos preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender aproximadamente el 0,5-10% de agonista de dopamina, aproximadamente el 5-40% de PEG, aproximadamente el 45-85% de glicerol, aproximadamente el 3-25% de sílice y aproximadamente el 0,5-5% de ácido cítrico.

Una forma de dosificación de gel transdérmico puede comprender aproximadamente el 0,5-10% de agonista de dopamina, aproximadamente el 5-40% de PEG, aproximadamente el 45-85% de glicerol, aproximadamente el 3-25% de sílice, aproximadamente el 1-15% de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente el 0,5-15% de PVP y aproximadamente el 0,5-5% de ácido cítrico.

Forma de dosificación de parche transdérmico

Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación de parche transdérmico no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se prepara una forma de dosificación parenteral estable sólida que incluye: (1) agonista de dopamina en estado disuelto un único o dos tamaños de partícula diferentes a de 0,02 a 5,0 μm ; (2) disolvente orgánico

no tóxico tal como etanol, isopropanol, propanol a de 5 a 100 µl; y (3) opcionalmente, se añade agente permeabilizante anhidro tal como polietilenglicol o ácido graso o aceite vegetal.

Después se añade la formulación anterior a un sistema de administración de fármaco transcutáneo.

El sistema de administración de fármaco transcutáneo comprende: (1) una membrana de matriz de control de tasa, de polietileno, poliuretano, PVC, poliacrilatos, policarbonatos, polivinilos, poliestirenos, poliamidas y derivados de los mismos, celulosa, derivados de celulosa y combinaciones de los anteriores, cuyo grosor y porosidad puede ajustarse para ajustar la tasa de difusión de fármaco a partir del depósito; y (2) un adhesivo para adherir tal matriz de fármaco a la piel de tal manera que tal adhesivo no bloquea físicamente la liberación de fármaco a partir del sistema de administración al interior de la piel; (3) una parte trasera impenetrable frente a la luz, humedad ambiental, humedad y contenido del sistema de administración; y (4) una parte delantera desprendible impenetrable frente a la luz, humedad ambiental, humedad y contenido del sistema de administración. El sistema de administración está caracterizado además por la capacidad de tener una tasa de administración lenta y más rápida hasta y a través del tejido cutáneo para una tasa de absorción respectivamente lenta y más rápida en el organismo.

Formulación de combinación transepitelial de agonista de dopamina más agente de acción periférica

Pueden añadirse agentes de acción periférica al componente de liberación lenta de formulaciones de agonista de dopamina. Entonces se añade el agente de acción periférica lentamente a partir de la formulación para proporcionar una liberación sostenida a lo largo de un periodo aproximado de 4-12 horas desde la administración. En algunos casos en los que puede ser deseable, el agente de acción periférica también puede añadirse al componente de liberación rápida de la formulación de agonista de dopamina para producir una liberación rápida de agente de acción periférica. En todavía otros casos, el agente de acción periférica puede añadirse a los componentes tanto de liberación lenta como rápida de la formulación de agonista de dopamina para producir un aumento rápido en el plasma seguido por niveles pico o casi pico sostenidos durante un periodo aproximado de 4-12 horas.

Forma de dosificación de película transmucosa

Se prepara una película estable sólida para la administración sublingual o bucal de agonistas de dopamina con polivinilpirrolidonas y copolímeros de polivinilpirrolidona – poli(acetato de vinilo). Estos polímeros permiten el uso de un disolvente no acuoso como único disolvente de formulación en vez de agua. Esto es importante cuando se usan agonistas de dopamina particulares tales como compuestos relacionados con cornezuelo del centeno, que son lábiles en agua.

Además, es posible potenciar la biodisponibilidad y proporcionar la curva de biodisponibilidad deseada de pico-meseta de la presente invención añadiendo potenciadores de la penetración adicionales tales como ácidos grasos y bioadhesivos a la formulación de película. Además, pueden añadirse potenciadores del sabor a la formulación de película para un sabor favorable.

Forma de dosificación de película transmucosa

Se prepara una composición de base añadiendo polivinilpirrolidonas tales como Kollidon 90F, Kollidon VA64 y un tensioactivo tal como ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico o polietilenglicol a un disolvente no acuoso tal como etanol anhidro. Opcionalmente, puede añadirse un disolvente no acuoso adicional (por ejemplo, propilenglicol, glicerol, alcoholes de cadena corta sustituidos o no sustituidos tales como etanol, isopropanol o propanol) a la composición de base. Se combina la composición de base a velocidad media durante 24 horas a temperatura ambiente en un frasco rodante de vidrio.

Opcionalmente, pueden añadirse polímeros bioadhesivos sintéticos y semisintéticos tales como hidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa (tal como KLUCEL® LF) y agentes permeabilizantes tales como sales biliares, tensioactivos, ácidos grasos y derivados, quelantes, maltodextrinas, ciclodextrinas o quitosano a la composición de base combinada. Si se realiza esta etapa, entonces se combina de nuevo la composición de base a velocidad media durante 24 horas a temperatura ambiente en un frasco rodante de vidrio.

Se prepara la formulación final disolviendo un estabilizante (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido cítrico o ácido ascórbico) en un disolvente no acuoso tal como etanol anhidro en un entorno de baja humedad. A esta disolución se le añade un agonista de dopamina. Se añade la disolución de dopamina a la composición de base para crear un gel que va a usarse para colada de película. Opcionalmente, puede añadirse un bioadhesivo/matriz de liberación de agonista activo tal como hidroxipropilmetilcelulosa o un disolvente no acuoso (por ejemplo, propilenglicol, glicerol, alcoholes de cadena corta sustituidos o no sustituidos tales como etanol, isopropanol o propanol) a la formulación final.

La película se prepara mediante colada de la formulación final sobre un revestimiento de desprendimiento de película fijado a una superficie sólida tal como una placa de vidrio. Se deja secar la película hasta que se vuelve pegajosa y

bien formada mientras se mantiene una temperatura de superficie de aproximadamente 60-70°C.

Forma de dosificación de película

- 5 Según una realización, una forma de dosificación de película comprende uno o más agentes activos, aproximadamente el 0,5-10% de agente de formación de película, aproximadamente el 5-20% de agente estabilizante, aproximadamente el 10-95% de potenciador de la bioadhesión y hasta aproximadamente el 50% de potenciador de la solubilidad.
- 10 Según otra realización, una forma de dosificación de película comprende uno o más agentes activos, aproximadamente el 1-6% de agente de formación de película, aproximadamente el 5-10% de agente estabilizante, aproximadamente el 50-85% de potenciador de la bioadhesión y aproximadamente el 0,5-20% de potenciador de la solubilidad.
- 15 En otra realización, una forma de dosificación de película comprende uno o más agentes activos, aproximadamente el 1-5% de agente de formación de película, aproximadamente el 5-10% de potenciador de la estabilización, aproximadamente el 50-70% de potenciador de la bioadhesión y aproximadamente el 15-20% de potenciador de la solubilidad.
- 20 En una realización adicional, una forma de dosificación de película comprende uno o más agentes activos, aproximadamente el 0,5-10% de agente de formación de película, aproximadamente el 2-20% de potenciador de la estabilización, aproximadamente el 10-65% de potenciador de la bioadhesión y aproximadamente el 3,8-45% de potenciador de la solubilidad con o sin el 1-5% de ácido oleico.
- 25 En una realización adicional, una forma de dosificación de película comprende aproximadamente el 2-20% de agentes activos, aproximadamente el 0,5-10% de agente de formación de película, aproximadamente el 2-20% de potenciador de la estabilización, aproximadamente el 20-95% de potenciador de la bioadhesión y aproximadamente el 3,8-45% de potenciador de la solubilidad con o sin el 1-5% de ácido oleico.
- 30 Para las formas de dosificación de gel anteriormente mencionadas: el agente de formación de película preferido es Kollidon VA64; el agente estabilizante preferido es ácido cítrico; los potenciadores de la bioadhesión preferidos son Kollidon 90F, FLUCEL e hidroxipropilmetilcelulosa; y los potenciadores de la solubilidad preferidos son PEG400, glicerol y ciclodextrina.
- 35 Para las formas de dosificación de película anteriormente mencionadas: el agente de formación de película más preferido es Kollidon VA64; el agente estabilizante más preferido es ácido cítrico; los potenciadores de la bioadhesión más preferidos son Kollidon 90F y FLUCEL; y los potenciadores de la solubilidad más preferidos son PEG400, glicerol y ciclodextrina.
- 40 Según una realización preferida, una forma de dosificación de película comprende aproximadamente el 2-20% de agonista de dopamina, aproximadamente el 10-55% de Kollidon 90F, aproximadamente el 0,5-10% de Kollidon VA64, aproximadamente el 0,3-5% de PEG400, aproximadamente el 10-55% de FLUCEL, aproximadamente el 0,5-10% de glicerol, el 2-20% de ácido cítrico y aproximadamente el 3-30% de ciclodextrina con o sin el 1-5% de ácido oleico.

Forma de dosificación subcutánea

- 45 Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación subcutánea no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Se hace pasar el agente activo a través de un tamiz de 40 de malla y se suspende en un agente emulsionante. A esta disolución se le añaden medios o matrices (por ejemplo, aceites sintéticos, semisintéticos o naturales que pueden emplearse preferiblemente son triglicéridos de longitud de cadena media con una longitud de
- 50 cadena de desde C₈ hasta C₁₀ en el resto de ácido carboxílico, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de ricino, aceite de girasol, aceite de cártamo o los aceites hidrogenados correspondientes o mezclas de al menos dos de los aceites anteriormente mencionados, bentonita, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina o derivados de la misma, gomas vegetales, polietilenglicoles de diversos tamaños, metahidróxido de aluminio, agar-agar y tragacanto, gelatinas o mezclas de dos o más de estas sustancias). Puede usarse una emulsión homogénea translúcida resultante de agente activo para su aplicación parenteral una vez que se ha hecho pasar a través de un filtro de esterilización. Se recomienda agitar bien inmediatamente antes de la administración.

Forma de dosificación subcutánea

- 60 Se da a conocer la preparación de una forma de dosificación subcutánea no cubierta por la redacción de las reivindicaciones. Según una realización, una forma de dosificación subcutánea comprende uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-20% de agente emulsionante y aproximadamente el 80-95% de medio farmacéutico.
- 65 En una realización adicional, una forma de dosificación subcutánea comprende uno o más agentes activos, aproximadamente el 5-10% de agente emulsionante y aproximadamente el 90-95% de medio farmacéutico.

Para las formas de dosificación subcutáneas anteriormente mencionadas: el agente emulsionante más preferido es polisorbato 80 y el medio más preferido es aceite de semilla de sésamo.

- 5 En una realización adicional, una forma de dosificación subcutánea comprende uno o más agentes activos, aproximadamente 0,01-0,1 de bromocriptina, el 5-10% de polisorbato 80 y aproximadamente el 90-95% de aceite de semilla de sésamo.

10 Los ejemplos indicados a continuación demuestran que pueden realizarse manipulaciones de los componentes de formulaciones de agonista de dopamina parenterales que producen cambios predecibles en el perfil de la curva de biodisponibilidad de pico-meseta y, cuando se administran por vía parenteral, muestran las curvas de biodisponibilidad de pico-meseta deseadas *in vivo*. La administración parenteral diaria programada de manera apropiada de formulaciones de agonista de dopamina, que muestran la curva de biodisponibilidad de pico-meseta deseada, reducen los trastornos metabólicos en modelos animales bien establecidos de enfermedad metabólica (véanse los ejemplos 15 18-21 y las figuras 3-8). Además, puede hacerse que estas formulaciones parenterales de agonistas de dopamina sean estables frente al calor y la humedad en condiciones de introducción en frascos de muestras convencionales (véase el ejemplo 22).

20 Varios excipientes pueden tener un efecto sobre el perfil de disolución del agente activo. Por ejemplo, a medida que aumenta la concentración de los excipientes de ProSolv (carga de microcelulosa) y Benecel® (bioadhesivo/matriz de liberación de agonista activo; hidroxipropilmetilcelulosa), actúan para ralentizar la tasa de disolución del agente activo. Por el contrario, los excipientes de ácido cítrico y Pharmaburst aceleran la tasa de disolución temprana y global del agonista de dopamina, respectivamente. Cuando se añade ácido cítrico adicional y se reducen los niveles de Benecel®, la tasa de disolución global del agonista de dopamina mantiene el perfil de disolución rápida temprana deseado 25 seguido por una disolución constante más lenta. Si se aumenta adicionalmente el nivel de ácido cítrico (tal como se observa con el comprimido de formulación 11S descrito a continuación), entonces, sorprendentemente, se potencia notablemente la liberación en ráfaga temprana de la formulación con aproximadamente el 40% liberado dentro del plazo de los primeros 30 minutos seguido por una liberación más lenta pero constante durante los siguientes 210 minutos. Puede añadirse ciclodextrina para mejorar este perfil de liberación mientras se potencian las características 30 de absorción de la formulación, tal como se observa en la formulación 12S a continuación.

Si se cambia el disgregante Explotab (glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón de sodio) por Pharmaburst, también se acelera el tiempo de disgregación (desde aproximadamente 15 hasta 5 minutos). Esta disgregación 35 acelerada es una característica deseable para la administración de comprimidos parenterales. Además, el uso de Pharmaburst acelera el perfil de disolución global de la formulación. Además, puede apreciarse que, alterando la razón de Explotab frente a Pharmaburst así como ajustando los niveles de Benecel® y ProSolv en el comprimido, puede lograrse un perfil de liberación intermedio de agonista de dopamina. Tales formulaciones híbridas permiten un "ajuste fino" de la formulación de agonista de dopamina deseada para producir el perfil de PK deseado. Añadir Effersoda a Pharmaburst acelera adicionalmente los tiempos de disgregación y de disolución de la formulación de agonista de 40 dopamina.

Además, pueden ajustarse los niveles de bioadhesivo en estas formulaciones parenterales hasta un nivel máximo de bioadhesivo para soportar la bioadhesión del agente activo al tiempo que todavía se permite una disolución en ráfaga 45 rápida de agente activo. Aumentar el nivel de bioadhesivo da como resultado una ralentización del tiempo de disolución de agente activo, sin embargo, reducir los niveles de bioadhesivo no tiene ningún efecto sobre el tiempo de disolución. Por tanto, las cantidades relativas de agente bioadhesivo, agente activo y otros componentes pueden optimizarse para producir el perfil de biodisponibilidad de pico-meseta deseado. Puede demostrarse además que aumentar el agente activo desde 1 hasta 3 mg por comprimido no altera las características de disolución del comprimido de modo que puede producirse una gama de concentraciones de dosificación de agonistas de dopamina parenterales. Sin embargo, 50 al aumentar el nivel de agente activo desde 1 hasta 3 mg por comprimido en una formulación que contiene una ciclodextrina u otro agente permeabilizante junto con bioadhesivo, es posible acelerar la liberación de agente activo aumentando su nivel con respecto al nivel de ciclodextrina/bioadhesivo. Dentro de este contexto, el perfil de liberación del agente activo dentro del comprimido puede ralentizarse cambiando a un bioadhesivo más potente, tal como goma xantana.

55 Ejemplos

Procedimientos

60 Pueden someterse a prueba comprimidos para determinar su dureza usando un dispositivo de prueba de dureza (modelo n.º PAH 01, 500N, Pharma Alliance Group). Se registró la fuerza en el punto de rotura como la dureza del comprimido, o la resistencia a la compresión del comprimido. Generalmente se consideró que los valores por encima de 4 kg eran aceptables.

65 Pueden llevarse a cabo pruebas de friabilidad siguiendo las directrices de la USP <1216> usando el dispositivo de prueba de friabilidad modelo Key FT-400. Se pesaron un mínimo de cinco comprimidos y se colocaron en el tambor.

Se hicieron rotar los comprimidos a 25 rpm durante aproximadamente 4 minutos (100 rotaciones). La cualificación aceptable correspondía a los criterios de aceptación de la USP que requieren una pérdida de peso de no más del 1% del peso total.

- 5 Pueden llevarse a cabo pruebas de disgregación siguiendo las directrices de la USP <701> a 37°C usando un dispositivo de prueba de disgregación de VanKel, modelo 10-91171B, que funcionaba a 30 rpm y un baño circulante Lauda M6. Se colocan comprimidos en el cilindro de observación y se conecta el conjunto de cesta al aparato de prueba. Se usa agua desionizada como líquido de inmersión.
- 10 Pueden llevarse a cabo pruebas de disolución siguiendo las directrices de la USP <711> usando un sistema de disolución Distek 2100B a 37°C. Para cada formulación, se someten a prueba 13 comprimidos para determinar la disolución en un total de 450 ml de los medios de inmersión. Para el análisis de HPLC, se usan alícuotas de 100 µl para cada punto de tiempo de observación. Se determinó la concentración de fármaco con la ayuda de una curva de calibración mediante cuantificación del área de pico de HPLC del API. Debido al hallazgo de NAT referente a la inestabilidad del API en tampones de fosfato (pH 6,8), que son patrones para los estudios de disolución que imitan entornos de saliva. Preferiblemente, la disolución se somete a prueba en tampón de ácido cítrico, pH 6,0.

HPLC

- 20 Normalmente, todas las muestras se analizaron inmediatamente después de la preparación/recogida para reducir la descomposición del API. El análisis de HPLC de fase inversa se llevó a cabo usando las siguientes condiciones:

25 Configuración: sistema de inyección automática WISP 712 (Waters) con unidad de recogida de muestras WISP equipada con detector de absorbancia ajustable Waters 484MS y sistema de administración de múltiples disolventes Waters 600E; calentador de columna Eppendorf CH-30/controlador TC-50; y unidad de desgasificación de disolvente Shodex modelo KT-375.

Columna de HPLC: Waters Symmetry Shield RP-18, 4,6x150 mm, 3,5 µM.

- 30 Longitud de onda de detección: 300 nm.

Método analítico: fase A del 95% de agua/el 5% de acetonitrilo, TFA al 0,1%; fase B de acetonitrilo, TFA al 0,1%; gradiente del 20-35% de B a lo largo de 5 min, seguido por gradiente del 35-40% de B a lo largo de 15 min. El tiempo de retención del API fue de aproximadamente 12,3 min.

- 35 Curva de calibración: la disolución del API en ácido cítrico al 0,1%.

Ejemplo 1: formulaciones basadas en compuesto acrílico (no según la invención)

- 40 Se prepararon formas de dosificación parenterales sólidas 1S-3S para incluir:

Formulación

		1S	1S	2S	2S	3S	3S
Excipiente	Tipo/función	Cant., %	mg	Cant., %	mg	Cant., %	mg
Bromocriptina	API	1,43	320,0	1,43	320,0	1,43	120,0
Ácido cítrico, anhidro	Potenciador de la solubilidad	9,99	2240,0	n/a	n/a	n/a	n/a
Cab-o-Sil/Cabot M-5P,	Sílice pirogénica/carga	0,40	89,6	0,40	89,6	0,40	33,6
Carbopol® 974/Noveon	Bioadhesivo / matriz de liberación	9,99	2240,0	9,99	2240,0	20,00	1680,0
Estearato de Mg	Deslizante	1,00	224,0	1,00	224,0	1,00	84,0
Manitol granular	Carga	77,20	17312,0	77,20	19552,0	17,17	6282,4
Total		100,00	22425,6	100,00	22425,6	100,00	8200,0
n/a: no añadido							

- 45 Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con bromocriptina y Cab-o-Sil. Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 minutos. En el caso de 1S, se añadió ácido cítrico y se combinó durante 15 minutos. Se añadió carbopol y se combinó durante 15 minutos seguido por la adición de manitol y combinación adicional durante 30 minutos. Se empujó la mezcla y estearato de Mg por separado a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 minutos. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg)
- 50 usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.

Resultados

Características de comprimidos	1S	2S	3S
Dureza	5,94 kg	6,86 kg	Buena (no sometido a prueba exp.)
Friabilidad	Pasa	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	30 min	30 min	60 min
Fluidez	Buena	Moderada	Mala
Uniformidad de comprimidos	Mala-Aceptable	Mala-Aceptable	Mala-Aceptable

Perfil de disolución			
	1S	2S	3S
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00	0,00
30	10,47	21,70	11,92
60	21,47	37,62	16,28
90	10,96	12,63	20,91
150	n/t	n/t	23,05
180	n/t	n/t	29,22
210	n/t	n/t	24,77
n/t: no sometido a prueba			

5 Ejemplo 2: formulaciones sólidas basadas en hidroxipropilmetilcelulosa/polivinilpirrolidona (no según la invención)

Se prepararon formas de dosificación de formulaciones sólidas basadas en hidroxipropilmetilcelulosa/polivinilpirrolidona (4S, 5S) de la siguiente manera:

10 Formulación

		4S		5S	
Excipiente	Tipo/función	Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	220,00	1,43	220,00
Cab-o-Sil/Cabot M-5P,	Sílice pirogénica/carga	0,41	62,70	n/a	n/a
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	7,14	1100,00	7,14	1100,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	35,72	5500,00	35,71	5500,00
Estearato de Mg	Deslizante	1,00	154,00	1,00	154,00
Manitol secado por pulverización	Carga	54,30	8360,00	54,71	8426,00
Total		100,00	15396,70	100,00	15400,00
n/a: no añadido					

Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con bromocriptina y opcionalmente Cab-o-Sil (4S). Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 minutos. Se añadió PVP y se combinó durante 15 min seguido por la adición de Benecel® y combinación adicional durante 20 minutos. A continuación, se añadió manitol y se combinó la mezcla durante 30 minutos. Se empujaron la mezcla y estearato de Mg por separado a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 minutos. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg) usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.

20 Ejemplo 3: tampón de ácido cítrico en la prueba de disolución (no según la invención)

Se usó el uso de tampón de ácido cítrico en lugar de un tampón de fosfato para someter a prueba la tasa de disolución de la formulación 6S. La formulación 6S liberó el 50% de la bromocriptina dentro del plazo de las dos primeras horas seguido por una reducción de la concentración de bromocriptina. La reducción de la concentración no se debió a la degradación de la bromocriptina.

Formulación

Formulación 6S			
Excipiente	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	220,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	880,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	10,43	1606,00
Estearato de Mg	Deslizante	1,00	154,00
Manitol secado por pulverización	Carga	61,43	9460,00
Cab-o-Sil/Cabot	Sílice pirogénica/carga	10,0	1540
Total		100,00	15400,00

Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con bromocriptina y PVP. Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 min. Se añadió Cab-o-sil y se combinó durante 15 min seguido por la adición de Benecel® con combinación adicional durante 20 min. A continuación, se añadió manitol y se combinó la mezcla durante 30 min. Se empujaron la mezcla y estearato de Mg por separado a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 min. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg) usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.

Resultados

Características de comprimidos	6S
Dureza	5,02 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	30 min
Fluidez	Mala
Uniformidad de comprimidos	Buena

Disolución: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0 (véase la siguiente tabla para el perfil de disolución)

Perfil de disolución de 6S	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
60	34,94
120	47,28
180	38,10
240	32,63
300	72,45

Ejemplo 4: formulaciones basadas en HPMC/PVP adicionales (no según la invención)

Se prepararon formas de dosificación parenterales sólidas (7S-10S) de la presente invención. La formulación 7S presentó una buena estabilidad dentro del plazo del transcurso de los experimentos. Liberó el 50% del fármaco después de 4 horas y el 70% del fármaco después de 6 h, con un perfil de liberación global excelente. Además, esta formulación permitió la fabricación de comprimidos de alta calidad que tenían uniformidad y propiedades de flujo respetables, y baja friabilidad. Basándose en 7S, experimentos adicionales exploraron otras estrategias para acelerar ligeramente la liberación del API y llevarla hasta el valor objetivo de >80% a las 4 h. Sin embargo, aumentar los niveles de la celulosa microcristalina redujo el tiempo de liberación y puede usarse para ralentizar la liberación de formulaciones bucales de agonistas de dopamina. En la siguiente ronda iterativa, se potenciaron las formulaciones 9S y 10S mediante ácido cítrico y contenían ácido esteárico como deslizante en lugar de estearato de Mg (para reducir la descomposición). En comparación con 7S, 9S tenía el 1,4% de ácido cítrico dando como resultado una liberación acelerada del API, el 86% a las 3 h y el 100% a las 4 h. 10S contenía menos HPMC que 7S y liberó el 70% de API a las 3 h y el 95% a las 4 h. Tanto 9S como 10S tenían buena estabilidad, produjeron comprimidos excelentes y presentaron un tiempo de disgregación reducido, en el intervalo de 13-15 min.

Formulaciones

Excipiente	7S		8S		9S		10S	
	Cant., %	mg	Cant., %	mg	Cant., %	mg	Cant., %	mg
Bromocriptina	1,43	220,0	1,43	220,0	1,43	220,0	1,43	220,0
Polivinilpirrolidona (PVP)	5,71	880,0	5,71	880,0	5,71	880,0	5,71	880,0
Benecel® MP814	14,71	2266,0	14,71	2266,0	7,36	1133,0	7,36	1133,0
Explotab	10,00	1540,0	10,00	1540,0	10,00	1540,0	10,00	1540,0
ProSolv SMCC	10,00	1540,0	33,57	5170,0	10,01	1540,0	10,01	1540,0

Estearato de Mg	1,0 0	154,0	1,00	154,0	n/a	n/a	n/a	n/a
Ácido esteárico	n/a	n/a	n/a	n/a	1,00	154,0	1,00	154,0
Manitol secado por pulverización	61,43	9460,0	33,57	5170,0	1,43	220,0	64,47	9922,0
Ácido cítrico, anhidro	n/a	n/a	n/a	n/a	63,05	9702,0	n/a	n/a
Total	100,00	15400	100,00	15400	100,00	15389	100,00	15389
n/a: no añadido								

Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con bromocriptina y polivinilpirrolidona (PVP) y opcionalmente ácido cítrico (9S). Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 min. Se añadió Explotab y se combinó durante 10 min seguido por la adición de ProSolv junto con Benecel® y 15 min de combinación. A continuación, se añadió manitol y se combinó durante 30 min. Se empujaron la mezcla y, por separado, estearato de Mg a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 min. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg) usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.

Resultados

Características de comprimidos	7S	8S	9S	10S
Dureza	5,02 kg	n/t	9,34 kg	11,46 kg
Friabilidad	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	95 min	95 min	12-13 min	12-13 min
Fluidez	Buena	Buena	Excelente	Excelente
Uniformidad de comprimidos	Buena	Buena	Buena	Buena

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución				
	7S	8S	9S	10S
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	19,17	8,68	22,72	19,49
60	23,12	15,81	32,12	27,59
90	28,00	n/t	n/t	n/t
120	30,64	22,13	61,20	45,62
180	39,51	n/t	86,00	69,73
222	n/t	32,97	n/t	n/t
240	48,27	n/t	101,33	95,31
267	n/t	36,76	n/t	n/t
300	59,40	39,38	101,46	100,30
360	71,86	44,76	n/t	n/t
n/t: no sometido a prueba				

Ejemplo 5: formulaciones de liberación en ráfaga (no según la invención)

En la siguiente ronda de experimentos se preparó una formulación 11S con un nivel de ácido cítrico elevado y se complementó una formulación 12S mediante un potenciador de la penetración (una ciclodextrina). Se encontró que la formulación 11S (ácido cítrico elevado, el 2,9% con respecto a 9S) presentaba características de "liberación en ráfaga". Este efecto de aumentar el nivel de ácido cítrico hasta esta cantidad es un resultado inesperado y uno que no se ha descrito anteriormente para formulaciones de agonista de dopamina.

Se prepararon las formulaciones 11S y 12S para incluir: (1) el agonista de dopamina, mesilato de bromocriptina; (2) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); (3) polivinilpirrolidona (PVP); (3) niveles elevados de ácido cítrico; y (4) opcionalmente, un potenciador de la penetración (12S). Se encontró que la formulación 11S (el 2,9% de ácido cítrico con respecto a 9S) presentaba una "liberación en ráfaga" en comparación con formulaciones anteriores. El tiempo de liberación total todavía fue muy similar a 9S (~ 4 h), sin embargo, se liberó una cantidad mayor de 11S en puntos de tiempo más tempranos (se liberó hasta el 36% dentro del plazo de 30 min y después se liberó el 46% a los 60 min). Se empleó un alto nivel de ácido cítrico para la siguiente formulación, 12S, con un potenciador de la penetración de la familia de la ciclodextrina. La formulación 12S (el 2,5% de ácido cítrico y con el 14% de ciclodextrina en comparación con 9S) presentó un efecto incluso más pronunciado del comportamiento de "liberación en ráfaga". Específicamente, se liberó el 40% de bromocriptina a los 30 min, seguido por una tasa de liberación más lenta (el 52% a 1 h, el 71% a las 2 h, el 91% a las 3 h, y finalmente se observó una liberación completa en el punto de tiempo de 4 h).

Formulaciones

Excipiente	Tipo/función	11S		12S	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1287,50	7,36	1287,50
Explotab	Almidón modificado/disgregante	10,00	1750,00	10,00	1750,00
ProSolv	Celulosa microcristalina/carga	10,01	1750,00	10,0	1750,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00	1,00	1750,00
Manitol secado por pulverización	Carga	61,62	9922,00	47,32	8275,00
Cavitron 82001	Hidroxipropilciclodextrina / potenciador de la penetración	n/a	n/a	14,30	2500,00
Total		100,00	17487,00	100,00	15400,00
n/a: no añadido					

- 5 Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con bromocriptina, ácido cítrico y polivinilpirrolidona (PVP). Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 min. Se añadió Benecel® y se combinó durante 10 min. A continuación, se añadió Explotab y se combinó durante 10 min seguido por la adición de ProSolv (1750 mg) y 15 min de combinación. En el caso de la formulación 12S, se dispersó Cavitron usando el molino de bolas, se añadió y se combinó durante 20 min. A continuación, se añadió manitol y se combinó durante 30 min. Se empujaron la mezcla y, por separado, estearato de Mg a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 min. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg) usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.
- 10

Resultados

Características de comprimidos	11S	12S
Dureza	8,33 kg	10,49 kg
Friabilidad	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	10-11 min	14-15 min
Fluidez	Excelente	Pasable pero necesita mejora
Uniformidad de comprimidos	Buena	Buena

15

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución		
	11S	12S
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00
30	36,51	40,37
60	46,60	52,65
120	64,51	70,87
180	81,26	91,58
240	97,91	100,35

20

Ejemplo 6: comprimido de combinación de agonista de dopamina más un agente hipocolesterolemiante (no según la invención)

- 25 Se añadió el agente hipocolesterolemiante simvastatina a la formulación 11S para crear la formulación 20S. Se encontró que la formulación 11S podía incorporar un agente adicional de la familia de las estatinas sin alterar de manera apreciable el perfil de liberación del agonista de dopamina.

La adición de la simvastatina a la mezcla redujo en gran medida las propiedades de flujo debido al hecho de que la simvastatina es un polvo esponjoso que puede captar una carga estática. La simvastatina también tiene una solubilidad en agua muy escasa. En la prueba de disolución, la concentración medible de simvastatina sólo alcanzó aproximadamente el 6%, lo cual era más que probable que se debiera a su escasa solubilidad en agua. Esto puede superarse mediante la adición de agentes solubilizantes lipófilos. De manera más importante, la simvastatina no alteró de manera apreciable el perfil de liberación de bromocriptina.

Formulación 20S

Formulación 20S			
Excipiente/fabricante	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00
Simvastatina	API	7,15	1250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1287,50
Explotab	Almidón modificado/disgregante	10,00	1750,00
ProSolv SMCC/JRC	Celulosa microcristalina/carga	10,01	1750,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00
Manitol secado por pulverización	Carga	61,62	9525,00
Total		100,00	17487,00

La preparación de la fórmula fue la misma que para 11S, con la etapa adicional después de la de 300 rev/min de combinar simvastatina en la mezcla durante 10 minutos.

Resultados

Características de comprimidos	20S
Dureza	9,0-10,0 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	14,5-16 min
Fluidez	Mala
Uniformidad de comprimidos	No determinada

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Tasa de disolución de bromocriptina	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	19,04
60	43,78
120	72,64
180	88,94
240	105,46
300	110,28

Tasa de disolución de simvastatina	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	6,46
60	5,83
120	6,84
180	5,61
240	6,15
300	6,46

Ejemplo 7: comprimido de combinación de agonista de dopamina más agente antihipertensor o agente hipocolesterolemizante (no según la invención)

Se añadió el agente antihipertensor ramipril a la formulación de 11S para crear la formulación 21S. Se encontró que la formulación 11S podía incorporar un agente adicional de la familia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina sin alterar de manera apreciable el perfil de liberación del agonista de dopamina.

5 Formulación 21S

Formulación 21S			
Excipiente/fabricante	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00
Ramipril	API	7,15	1250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1287,50
Explotab	Almidón modificado/disgregante	10,00	1750,00
ProSolv SMCC/JRC	Celulosa microcristalina/carga	10,01	1750,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00
Manitol secado por pulverización	Carga	61,62	9525,00
Total		100,00	17487,00

La preparación de la fórmula fue la misma que para 11S, con la etapa adicional después de la de 300 rev/min de combinar ramipril en la mezcla durante 10 minutos.

Resultados

Características de comprimidos	21S
Dureza	9,5-9,8 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	10,5-11,5 min
Fluidez	Muy mala
Uniformidad de comprimidos	No determinada

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución de bromocriptina	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	32,23
60	51,73
120	51,37
180	6,82
240	89,15
300	98,09

Perfil de disolución de ramipril	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	12,47
60	16,83
120	21,16
180	26,16
240	33,23
300	34,92

Ejemplo 8: comprimido de combinación de agonista de receptor de dopamina D₂ más agonista de receptor de dopamina D₁ (no según la invención)

La formulación 22S era una combinación de un agonista de receptor de dopamina D₁, bromocriptina, y un agonista de receptor de dopamina D₂, SKF-38393, empleando la formulación de base 11S con los dos agentes activos. Los perfiles de liberación para cada agonista de dopamina eran notablemente similares y mostraban perfiles de disolución muy

similares a la formulación 11S. Se realizó un breve estudio para garantizar la estabilidad de SKF-38393. Se encontró que no tiene lugar ninguna descomposición en agua tamponada mediante ácido acético dentro del plazo de 12 h. En cambio, en disolución en alcohol, el API se descompone rápidamente, habiéndose perdido ya >5% del API dentro del plazo de la primera hora. A pesar de la gran cantidad de SKF-38393, la formulación presentó buenas propiedades de flujo y produjo comprimidos de calidad.

Formulación 22S

Formulación 22S			
Excipiente/fabricante	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	125,00
SKF-38393	API	14,86	1250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	500
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	650
Explotab	Almidón modificado/disgregante	10,00	875,00
ProSolv SMCC/JRC	Celulosa microcristalina/carga	10,01	875,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	250
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	87,5
Manitol secado por pulverización	Carga	47,29	4137,5
Total		100,00	8750,00

La preparación de la fórmula fue la misma que para 11S, con la etapa adicional después de la de 300 rev/min de combinar SKF-38393 en la mezcla durante 10 minutos.

Resultados

Características de comprimidos	22S
Dureza	10,2-10,6 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	12,5 min
Fluidez	Buena
Uniformidad de comprimidos	No determinada

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución de bromocriptina-22S	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	19,04
60	43,78
120	72,64
180	88,94
240	105,46
300	110,28

Perfil de disolución de SKF-38393-22S	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	44,46
60	62,22
120	85,08
180	102,21
240	108,80
300	110,58

Ejemplo 9: formulaciones de liberación en ráfaga acelerada (no según la invención)

Basándose en los resultados de las formulaciones 11S y 12S, se creó la siguiente serie de formulaciones (23S, 24S) para acelerar adicionalmente tanto el tiempo de disgregación del comprimido como el tiempo de disolución para la preparación de agonista de dopamina. Esto se logró eficazmente sustituyendo el disgregante Explotab® por un

disgregante Pharmaburst®, lo cual redujo el tiempo de disgregación desde 13-15 minutos hasta aproximadamente 5 minutos y aceleró el tiempo de disolución para el 100% de disolución desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 1,0 - 2,0 horas. Las formulaciones 23S y 24S presentaron excelentes propiedades de flujo y generaron comprimidos duros muy robustos con un tiempo de disgregación rápido disgregándose 24S un poco más rápido que 23S. Estos hallazgos son compatibles con las observaciones anteriores de que Cavitron ralentiza el tiempo de disgregación (por ejemplo, 11S frente a 12S).

Formulaciones

Excipiente	Tipo/función	23S		24S	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1300,00	7,36	1300,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00	1,00	175,00
Pharmaburst	Disgregante, carga	81,64	14275,00	81,64	11785,00
Cavitron 82004	Hidroxipropilciclodextrina / potenciador de la penetración	n/a	n/a	14,30	2500,00
Total		100,00	17500,00	100,00	15400,00
n/a: no añadido					

Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con bromocriptina, ácido cítrico y polivinilpirrolidona (PVP). Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 min. Se añadió Benecel® y se combinó durante 10 min. En el caso de la formulación 24S, se añadió Cavitron y se combinó durante 10 min. A continuación, se añadió Pharmaburst y se combinó durante 30 min. Se empujaron la mezcla y, por separado, estearato de Mg a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 min. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg) usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.

Resultados

Características de comprimidos	23S	24S
Dureza	12,9 kg	13,4 kg
Friabilidad	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	5 min	7,5 min
Fluidez	Excelente	Excelente
Uniformidad de comprimidos	Buena	Buena

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución		
	23S	24S
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00
30	80,84	34,38
60	102,37	60,28
120	105,67	106,87
180	105,17	114,67
240	105,92	116,05
300	n/t	116,05
n/t: no sometido a prueba		

Ejemplo 10: comprimidos de doble capa para perfiles de disolución de pico-meseta de agonistas de dopamina (no según la invención)

Se diseñaron comprimidos de doble capa 30DL para producir un perfil de liberación intermedio entre 23S y 24S. Se produjeron los comprimidos usando una prensa Carver y presentaron las características de liberación esperadas. Este experimento confirma la posibilidad de usar comprimidos de doble capa para un ajuste fino de otras formulaciones

para lograr (y modificar acelerando el tiempo hasta el pico o ralentizando los tiempos de meseta de cola) los perfiles de liberación de agonista de dopamina de pico-meseta deseados.

Se punzonaron los comprimidos (70 mg) uno a uno en un molde de 5 mm en una prensa Carver de sobremesa de 20 toneladas usando cantidades previamente pesadas de los dos componentes A y B (35 mg cada uno) a una presión de 2000 Psi. Antes de aplicar una fuerza de prensado, se comprimó previamente la mezcla de formulación en un procedimiento de dos etapas usando una fuerza manual. Se examinó cada comprimido para detectar irregularidades visibles y la calidad de la capa de superficie de contacto con la ayuda de la adición de un tinte amarillo al componente A.

Formulación de componentes A y B

Excipiente	Tipo/función	30DL A		30DL B	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00	5,71	1000,00
Benece [®] MP814	Bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1300,00	7,36	1300,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00	1,00	175,00
Pharmaburst	Disgregante, carga	81,16	14191,00	81,16	11785,00
Pigmento de laca Al n.º 10	Tinte	0,48	84	n/a	n/a
Cavitron 82004	Hidroxipropilciclodextrina / potenciador de la penetración	n/a	n/a	14,3	2500,00
Total		100,00	17500,00	100,00	17500,00
n/a: no añadido					

Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con 250 mg de bromocriptina, ácido cítrico y polivinilpirrolidona (PVP). Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 min. Se añadieron Benece[®] y opcionalmente pigmento de laca (A) y se combinaron durante 10 min. En el caso del componente B, se añadió Cavitron (2500 mg) y se combinó durante 10 min. A continuación, se añadió Pharmaburst y se combinó durante 30 min. Se empujaron la mezcla y, por separado, estearato de Mg a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 min.

Resultados

Características de comprimidos	30DL
Dureza	n/t
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	n/t
Fluidez	n/t
Uniformidad de comprimidos	Buena
n/t: no sometido a prueba	

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución de bromocriptina-30DL	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	49,30
60	73,54
120	91,04
240	97,32
300	97,88

Ejemplo 11: ergocriptina incorporada en la formulación 12S (no según la invención)

Para la formulación 25S, se sustituyó la bromocriptina en la formulación 12S por el agonista de dopamina ergocriptina.

Los perfiles de liberación para cada agonista de dopamina eran notablemente similares y mostraron perfiles de disolución muy similares a la formulación 12S.

Formulación 25S

5

Formulación 25S			
Excipiente/fabricante	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Ergocriptina	API	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1287,50
Explotab	Almidón modificado/disgregante	10,00	1750,00
ProSolv SMCC/JRC	Celulosa microcristalina/carga	10,01	1750,00
Cavitron 82004	Hidroxipropilciclodextrina / potenciador de la penetración	14,30	2500,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00
Manitol secado por pulverización	Carga	47,32	8275,00
Total		100,00	17487,00

Se preparó la formulación tal como se describió anteriormente para la formulación 12S, con ergocriptina en vez de bromocriptina.

10 Resultados

Características de comprimidos	25S
Dureza	10,7-10,9 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	16-18 min
Fluidez	Excelente
Uniformidad de comprimidos	Buena

Disolución

15 Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución de ergocriptina-25S	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	39,12
60	53,53
120	71,12
240	94,09

Ejemplo 12: formulaciones de agonista de dopamina de gel (no según la invención)

20 Se construyó una serie de formulaciones de gel (26S, 31Gel y 34Gel) para proporcionar la administración mucosa, transdérmica y/o subcutánea de agonistas de dopamina con buena estabilidad de producto (es decir, vida útil de almacenamiento). Dado que las formulaciones basadas en compuesto acrílico degradan los agonistas de dopamina, particularmente aquellos de la familia del cornezuelo del centeno, se construyó una formulación diferente que no empleaba ningún componente acrílico que todavía proporcionaba un perfil farmacocinético de pico y meseta aceptable.

25 La formulación de bromocriptina transdérmica y transmucosa 26S se basó en una composición no acuosa que contenía glicerol. Propilenglicol (PEG) proporciona una alta solubilidad de agonistas de dopamina tales como bromocriptina y también es un potenciador de la penetración transdérmico demostrado que cumple con las directrices de FDA y cGMP. De acuerdo con la patente estadounidense 4.366.145, las composiciones de bromocriptina que contienen un alto nivel de glicerol y propilenglicol tienen una alta estabilidad. Adicionalmente, se introdujo ácido cítrico para aumentar la estabilidad de agonistas de dopamina de API. Finalmente, se usó sílice, un material inorgánico, para control de la viscosidad, ya que es poco probable que afecte a la estabilidad en contraposición a los agentes espesantes basados en derivados de ácido acrílico, e incluso PEG que se ha mostrado que acelera la degradación de agonistas de dopamina relacionados con cornezuelo del centeno.

35

Para el sistema de bioadhesivo, se añadió una mezcla de hidroxipropilcelulosa (Benecel®) y crospovidona en una razón de 2:1 a las formulaciones de comprimidos. Se espera que esta combinación de bioadhesivos genere un gel con buena estabilidad de API. Un estudio de estabilidad a corto plazo mostró que no tuvo lugar ninguna descomposición dentro del plazo de 72 h tras el almacenamiento del gel en el frigorífico a 4°C.

La formulación de gel 31Gel se desarrolló usando la formulación 26S basándose en el sistema no acuoso que incluía glicerol y propilenglicol con una viscosidad controlada mediante adición de sílice. Tras experimentación preliminar, se añadió un bioadhesivo de HPMC/PVP a esta combinación de gel. La sílice Aerosil permite un control eficaz de la estabilidad produciendo un gel que muestra una buena homogeneidad después de una semana de almacenamiento. Adicionalmente, no se detectó ninguna descomposición de bromocriptina después de 3 días cuando se almacenó a 5°C. En comparación con la formulación de gel 26S, se requirió menos sílice para lograr un efecto espesante similar debido a la adición del componente bioadhesivo.

La formulación de gel 34Gel era la misma que 26S, sin embargo con el 3% de agente activo en lugar del 1% de agente activo.

Estas formulaciones eran estables y no incluyeron ningún componente basado en compuesto acrílico que se sabe que aceleran la degradación de agonistas de dopamina relacionados con cornezuelo del centeno. Las propiedades de viscosidad y biodisponibilidad de estos geles pueden ajustarse mediante métodos que permiten el mantenimiento del perfil de biodisponibilidad y sin embargo aumentan el nivel de absorción del agente activo a partir de la formulación.

Estas preparaciones pueden aplicarse por vía transdérmica, subcutánea o transmucosa para producir la absorción parenteral.

Formulaciones

Excipiente	Tipo/función	26S		31Gel		34Gel	
		Cant., %	g	Cant., %	g	Cant., %	g
Bromocriptina	API	1	0,9	1,03	0,9	3	2,7
Propilenglicol	Disolvente, calidad de USP para administración transdérmica, Spectrum	20	18,0	20,7	18,0	20	18,0
Glicerol	Disolvente, administración transdérmica	68	61,2	62,2	54,15	66	59,4
Sílice 200 Degussa	Espesante	10	9,0	6,9	6,0	10	9,0
Ácido cítrico anhidro	Control de la estabilidad	1	0,9	1	0,9	1	0,9
Benecel® MP8 14	Bioadhesivo	n/a	n/a	5,4	4,7	n/a	n/a
Polivinilpirrolidona (PVP)	Bioadhesivo	n/a	n/a	2,7	2,35	n/a	n/a
Total		100,00	90,0	100,00	90,0	100,00	90,9

n/a: no añadido

Para las formulaciones 26S y 34Gel, en un frasco con tapón de rosca de 100 ml, se sometió ácido cítrico a sonicación en propilenglicol durante 10 min dando como resultado una disolución incolora transparente. Se añadió bromocriptina y se sometió a sonicación durante 10 min produciendo un líquido ligeramente translúcido. Se añadió glicerol y se sometió la mezcla a sonicación durante 10 minutos adicionales. Se añadió gradualmente sílice a la disolución, con la ayuda de agitación manual y sonicación. En los periodos iniciales tras la adición se generó una suspensión espesa heterogénea muy viscosa que se aclaró gradualmente.

En el caso de 31Gel, se añadieron Benecel® y povidona 29/32 al glicerol y se homogeneizó la suspensión resultante usando un homogeneizador Polytron a 5.000 rpm durante 5 min. Después se empujó la suspensión espesa resultante a través del tamiz de acero inoxidable de 40 de malla para garantizar la ausencia de las partículas conglomeradas. Se añadió la suspensión cremosa lechosa (la disolución madre lentamente separada después de varios días de almacenamiento posterior en el frigorífico) a la mezcla de polipropileno y se sometió a sonicación durante 5 min. Se añadieron gradualmente 6 g de sílice a la disolución (2 x 3 g), con la ayuda de agitación manual y sonicación. En los periodos iniciales tras la adición se generó una suspensión espesa heterogénea muy viscosa que se aclaró gradualmente. En comparación con la formulación de gel 26S, se requirió menos sílice para lograr un efecto espesante similar.

Debido a la cantidad sustancial de burbujas de aire atrapadas, tras el envejecimiento de las formulaciones de gel durante 24 h a 5°C en el frigorífico, se degasificó la formulación final en un desecador de vacío durante 6 h dando como resultado un gel transparente ligeramente amarillo. Se envasó este gel final en un frasco redondo equipado con

una sin aire.

Ejemplo 13: influencia de los niveles de sistema de bioadhesivo en el comprimido sobre los perfiles de disolución y disgregación (no según la invención)

En este ejemplo, se alteraron las cantidades de bioadhesivos HPMC/PVP en la formulación 23S. La formulación 27S contiene una carga un 20% superior de sistema de bioadhesivo HPMC/PVP en comparación con 23S. En comparación con 23S, 27S presentó una liberación sustancialmente ralentizada, liberándose el 60% del fármaco en 1 h y el 94% en 2 h. Usar niveles superiores de componentes bioadhesivos parece ser una estrategia inapropiada para proporcionar un pico rápido de agonista de dopamina seguido por una liberación en cola más lenta.

Por otro lado, la formulación 28F, tenía el 50% menos de bioadhesivos HPMC/PVP en comparación con la formulación 23S. Sin embargo, el perfil de liberación era muy similar al de 23S. Teniendo en cuenta los datos de liberación para 27S, estos resultados indicaron que la razón de componentes bioadhesivos seleccionados para 23S era casi el punto de inflexión de la transición a una liberación inicial lenta de agonista de dopamina a niveles superiores de bioadhesivo (es decir, pérdida de disolución pico rápida inicial).

Formulación 27S

Excipiente	Tipo/función	27S		28S	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	6,85	1200,00	2,86	500,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	8,83	1560,00	3,68	650,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00	1,00	175,00
Pharmaburst	Disgregante, carga	79,03	13815,00	88,18	15425,00
Total		100,00	17500,00	100,00	17500,00

Las formulaciones se prepararon de la misma manera que la descrita para 23S.

Resultados

Características de comprimidos	27S	28S
Dureza	15,0-15,5 kg	15,0-15,5 kg
Friabilidad	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	7,5-8,5 min	6 min
Fluidez	Buena	Excelente
Uniformidad de comprimidos	Buena	Buena

Disolución

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución			
T, min	23S % de liberación acumulativa	27S % de liberación acumulativa	28S % de liberación acumulativa
0	0,00	0,00	0,00
30	80,84	30,01	91,91
60	102,37	60,28	93,10
120	105,67	93,92	96,32
180	105,17	n/t	n/t
240	105,92	98,15	96,92
300	n/t	101,07	97,37
n/t: no sometido a prueba			

Ejemplo 14: el uso de goma xantana como sistema de bioadhesivo (no según la invención)

La formulación 29S incorporó goma xantana en lugar de HPMC, a la misma razón con respecto a otros componentes de comprimido que en 23S, para investigar la influencia de tales gomas sobre la disgregación de comprimido y los perfiles de disolución de agonista de dopamina. Este cambio dio como resultado una liberación significativamente más lenta del agonista de dopamina. Por tanto, la goma xantana sólo puede considerarse como una alternativa al sistema de HPMC/PVP a niveles reducidos, o en combinación a niveles reducidos con un comprimido de disgregación "superrápida" (véase la formulación 40SuF a continuación) para producir la curva de disolución de pico-meseta.

Formulación

Formulación 29S			
Excipiente/fabricante	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00
Goma xantana	Bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1300,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00
Pharmaburst	Disgregante, carga	81,64	14275,00
Total		100,00	17500,00

Se preparó la formulación tal como se describió anteriormente para la formulación 23S, usándose goma xantana como bioadhesivo en lugar de Benecel®.

Resultados

Características de comprimidos	29S
Dureza	14,0-14,5 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	7,5-8,0 min
Fluidez	Excelente
Uniformidad de comprimidos	Buena

Disolución: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Disolución de bromocriptina-29S	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
30	7,09
60	15,72
120	20,86
240	34,24
300	41,88

Ejemplo 15: aumento de la razón de agente activo con respecto a bioadhesivo (no según la invención)

Se exploró el efecto de aumentar la razón de agonista de dopamina con respecto a bioadhesivo en la formulación de comprimido. Se prepararon las composiciones 32F y 33S como análogos de las formulaciones 23S y 24S, respectivamente, pero con razones de agonista de dopamina con respecto a sistema de bioadhesivo de aproximadamente 2,5/10 frente a 1/10. Tal como se esperaba, la formulación 32F presentó un perfil de liberación similar al de 23S. Aunque la nueva composición 33S tenía 3 veces más bromocriptina que 24S, presentó un perfil de liberación significativamente diferente en comparación con 24S. De hecho, el perfil de liberación de 33S era más similar a 23S que a 24S, liberándose todo el fármaco en aproximadamente 120 min. El aumento de la razón de agente activo con respecto a sistema de bioadhesivo con la adición de ciclodextrina sobrecargó probablemente el depósito de fármaco dando como resultado que se liberara más fármaco inicialmente. Esta formulación puede ser útil para administrar una carga rápida de fármaco seguida por una liberación más lenta con la adición de un potenciador de la penetración tal como ciclodextrina. Puede ajustarse la tasa de administración de fármaco inicial con una formulación que contiene ciclodextrina simplemente aumentando la razón de fármaco con respecto a ciclodextrina en la formulación de modo que su liberación inicial no era un factor de su interacción con la ciclodextrina. Reduciendo el porcentaje de fármaco que interacciona con la ciclodextrina, puede acelerarse la liberación inicial de fármaco a partir del comprimido.

Formulaciones

Excipiente	Tipo/función	32F		33S	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	4,29	750,00	4,29	750,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1300,00	7,36	1300,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00	1,00	175,00
Pharmaburst	Disgregante, carga	78,78	13775	64,48	11285,00
Cavitron 82004	Hidroxipropilciclodextrina / potenciador de la penetración	n/a	n/a	14,30	2500,00
Total		100,00	17500,00	100,00	17500,00
n/a: no sometido a prueba					

Se realizaron formulaciones tal como se describió anteriormente para las formulaciones 23S y 24S.

Resultados

5

Características de comprimidos	1S	2S
Dureza	14, 1-14,8 kg	8, 1-9,1 kg
Friabilidad	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	8,0-8,5 min	12,0-12,5 min
Fluidez	Excelente	Excelente
Uniformidad de comprimidos	Buena	Buena

Disolución: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución		
	32F	33S
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00
30	81,76	73,74
60	96,06	91,64
120	95,68	97,69
180	98,16	99,50
240	97,95	100,52

10 Ejemplo 16: sustitución de ácido cítrico con ácido ascórbico en formulaciones de comprimidos (no según la invención)

La formulación 35F era un análogo de 23S a 1 mg de agente activo por comprimido y el ácido ascórbico sustituyó al ácido cítrico.

15 La formulación 36S era un análogo de 23S a 3 mg de agente activo por comprimido y el ácido ascórbico sustituyó al ácido cítrico.

La formulación 37F era un análogo de 24S a 1 mg de agente activo por comprimido y el ácido ascórbico sustituyó al ácido cítrico.

20 La formulación 38S era un análogo de 24S a 3 mg de agente activo por comprimido y el ácido ascórbico sustituyó al ácido cítrico.

25 En todos los casos, la sustitución de ácido cítrico con ácido ascórbico dio como resultado un tiempo de disgregación de comprimido y liberación de fármaco más lento y puede emplearse como método para hacer esto sin reducir la estabilidad del comprimido.

Formulaciones

	35F		36S		37F		38S	
Excipiente	Cant., %	mg	Cant., %	mg	Cant., %	mg	Cant., %	mg
Bromocriptina	4,29	750,0	1,43	250,0	4,29	750,0	1,43	250,0
Polivinilpirrolidona (PVP)	5,71	1000,0	5,71	1000,0	5,71	1000,0	5,71	1000,0
Benecel® MP814	7,36	1300,0	7,36	1300,0	7,36	1300,0	7,36	1300,0
Ácido ascórbico	2,86	500,0	2,86	500,0	2,86	500,0	2,86	500,0
Ácido esteárico	1,00	13775,0	1,00	175,0	1,00	175,0	1,00	175,0
Pharmaburst	78,78	13815,0	81,57	14275	64,48	11285	67,27	11775
Cavitron 82004	n/a	n/a	n/a	n/a	14,3	2500,0	14,3	2500,0
Total	100,00	17500	100,00	17500	100,00	17500	100,00	17500

Se realizó la disolución de formulaciones tal como se describió anteriormente para las formulaciones 23S y 24S.

Resultados

5

Características de comprimidos	35F	36S	37F	38S
Dureza	13,2-16,1 kg	13,7-15,4 kg	14,5-15,6 kg	13,9-15,9 kg
Friabilidad	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Tiempo de disgregación	7,45-8,15 min	6,5-7,5 min	14,5-15,5 min	14,5-15,5 min
Fluidez	Moderada	Buena	Muy mala	Mala
Uniformidad de comprimidos	Buena	Moderada	Buena	Buena

Disolución: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución				
	35F	36S	37F	38S
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	46,68	53,60	30,19	19,84
60	73,43	81,69	47,22	26,99
120	87,78	90,85	68,93	40,57
180	90,50	90,52	71,05	55,40
240	91,45	91,28	69,35	70,71

10 Ejemplo 17: comprimidos de disgregación muy rápida (no según la invención)

Se preparó una formulación de comprimido de liberación muy rápida (40SuF) usando un disgregante de tipo efervescente. En la formulación 40SuF, se duplicó el nivel de sistema de bioadhesivo (hasta aproximadamente el 25% de HPMC/PVP total). Esta formulación dio como resultado comprimidos de disgregación rápida (4 min) con una liberación en "ráfaga" altamente deseable y una "cola" posterior casi lineal de liberación más lenta.

15

Formulación 40SuF

Formulación 40SuF			
Excipiente/fabricante	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	1,43	250,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	11,42	2000,00
Benecel® MP814	Bioadhesivo / matriz de liberación de API	14,86	2600,0
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad, componente de la mezcla efervescente	20,57	3600,0
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00
Efferesoda-12	Componente efervescente	41,21	7225,0
Pharmaburst	Disgregante, carga	9,43	1650,0
Total		100,00	17500,00

20 Se preparó esta formulación tal como se describió anteriormente para las formulaciones 23S con la adición de Efferesoda al mismo tiempo que se añadió ácido cítrico.

Resultados

Características de comprimidos	40SuF
Dureza	6,7-7,6 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	4,0 min
Fluidez	Mala
Uniformidad de comprimidos	Buena

Disolución

5

Medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0

Perfil de disolución de bromocriptina 40SuF	
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
5	43,92
15	66,57
30	73,02
60	82,27
90	89,58

Ejemplo 18: estudios de biodisponibilidad *in vivo* con formulaciones de agonista de dopamina parenterales sólidas (no según la invención)

10

Se administraron formas de dosificación parenterales de la presente invención a hámsteres sirios para demostrar la biodisponibilidad *in vivo* de los agonistas de dopamina. La gran cavidad de almacenamiento de comida del hámster sirio es un tejido biológico ideal para estudiar el transporte mucoso de compuestos y formulaciones de fármacos. El hámster sirio también tiene un tejido dérmico que puede usarse para estudiar el transporte transdérmico de preparaciones de fármaco. Se administraron preparaciones farmacéuticas de agonista de dopamina de la presente invención a hámsteres sirios anestesiados (n=2-9 por grupo). Se extrajeron muestras de sangre antes de, y 30, 60, 90, 120, 180 y, opcionalmente, 240 y 300 minutos después de la administración de fármaco, y se midió el nivel en plasma de bromocriptina, el agonista de dopamina en estas formulaciones. Se extrajo bromocriptina del plasma y se analizaron las muestras frente a patrones mediante un método de HPLC. Los datos de biodisponibilidad se presentan como % de $C_{máx}$.

15

20

Método de extracción de bromocriptina en plasma

25

Se mezclaron doscientos cincuenta microlitros de plasma con 125 μ l de tampón de NHCl 0,5 M (pH 9,2), y 900 μ l de hexano/1-butanol (5/1). Se agitó la mezcla con vórtex (3 min) y se centrifugó (1000xg, 3 min). Se transfirió el sobrenadante a un juego de tubos nuevos, y después se añadieron 250 μ l de H_2SO_4 0,025 M al tubo. Se agitó la mezcla con vórtex (3 min) y se centrifugó (1000xg, 3 min) de nuevo. Después de aspirarse la fase orgánica superior, se añadieron 500 μ l de diclorometano y 150 μ l de tampón de NDCl y después se agitó con vórtex y se centrifugó. Se separó la fase acuosa superior por aspiración y se evaporó la fase inferior a 55°C. Después de secarse, se almacenó el residuo a -70°C hasta que se analizó mediante HPLC.

30

Tal como se demuestra a continuación, las formas de dosificación parenterales de la presente invención produjeron curvas de biodisponibilidad de pico-meseta en el sistema de modelo animal. Además, estos ejemplos de biodisponibilidad demostraron que es posible manipular, de una manera predictiva, la forma de la curva de biodisponibilidad manipulando componentes específicos de la formulación de fármaco.

35

Análisis de HPLC

40

Se disolvió el extracto anterior en 50 μ l de etanol al 50%. Se inyectaron 10 o 15 μ l en el dispositivo de HPLC para su análisis.

Condiciones:

45

Fase móvil: fosfato de potasio dibásico 0,1 M (pH 7,5):acetonitrilo (1:1).

Velocidad de flujo: 0,4 ml/min.

Columna: C_{18} 3 μ l, 100x2 mm.

50

Detector: UV a 300 nm.

Tiempo de ejecución: 2 veces el tiempo de retención de bromocriptina.

Análisis de datos de biodisponibilidad

La biodisponibilidad se presenta como el % de $C_{m\acute{a}x}$. Los datos representan la curva de ajuste óptimo adquirida por cada grupo de tratamiento.

Resultados de biodisponibilidad de las formulaciones 23S y 24S y la combinación 30DL

La biodisponibilidad de la formulación 23S se caracterizó por un nivel en plasma pico de agonista de dopamina dentro del plazo de 30 minutos desde la administración mucosa de fármaco con una reducción posterior de los niveles en plasma poco después. Cuando se añadió ciclodextrina a la formulación 23S para potenciar la bioadhesión y penetración para crear la formulación 24S, la biodisponibilidad se caracterizó por un nivel en plasma pico de agonista de dopamina dentro del plazo de 30 minutos desde la administración mucosa de fármaco y un nivel de meseta de agonista de dopamina durante las siguientes 2,5 a 4,5 horas de aproximadamente > 50% de la concentración $C_{m\acute{a}x}$, dando de ese modo como resultado una curva de biodisponibilidad de pico-meseta con una $C_{m\acute{a}x}$ 2-3 veces mayor que la formulación 23S.

La formulación 30DL era un comprimido que es la una mitad de la formulación 23S y una mitad de la 24S combinadas entre sí en una única forma de dosificación. Este "híbrido" produjo una biodisponibilidad muy similar a la de 23S, probablemente porque la razón de ciclodextrina con respecto a agonista de dopamina era demasiado baja como para producir bioadhesión y penetración en tejido del agonista de dopamina.

Número de experimento	Formulación	Dosis por animal	TIEMPO (minutos)					
			Datos expresados como % de					
			$C_{m\acute{a}x}$					
			0	30	60	90	120	180
1	23S	2 mg	0	100	20	7	7	30
2	23S	3 mg	0	62	100	71	29	26
3	24S	2 mg	0	100	57	44	77	n/t
4	24S	2 mg	0	100	85	73	92	n/t
5	30DL	3 mg	0	100	11	10	5	4

n/t: no sometido a prueba

Resultados de biodisponibilidad de las formulaciones 32F y 33S

La biodisponibilidad de la formulación 32F se caracterizó por un nivel en plasma pico de agonista de dopamina dentro del plazo de 30-90 minutos tras la administración mucosa seguido por una meseta del nivel de agonista de dopamina en plasma a aproximadamente $\geq 50\%$ de $C_{m\acute{a}x}$ durante hasta 3,5 horas. Esta formulación produjo una curva de biodisponibilidad entre la de 23S y la de 24S tal como se esperaba a partir de los perfiles de disolución *in vitro* y las características de componentes de estas formulaciones debido a la razón de agonista de dopamina con respecto a bioadhesivo (32F frente a 23S).

La formulación 33S (la formulación 32F más ciclodextrina) dio como resultado una curva de biodisponibilidad caracterizada por un nivel en plasma pico de agonista de dopamina dentro del plazo de 60-90 minutos tras la administración mucosa y una nivel en plasma de meseta posterior de agonista de dopamina de aproximadamente $\geq 50\%$ de $C_{m\acute{a}x}$ durante hasta 3,5 horas tras $T_{m\acute{a}x}$. La formulación 33S también aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ en 2-3 veces con respecto a la formulación 32F. Tales hallazgos fueron de nuevo compatibles con los efectos de la incorporación de ciclodextrina en la formulación ya que tanto retarda la disolución de comprimido *in vitro* como aumenta la penetración de agente activo en tejidos *in vivo*.

Número de experimento	Formulación	Dosis por animal	TIEMPO (minutos)					
			Datos expresados como % de					
			$C_{m\acute{a}x}$					
			0	30	90	180	240	300
6	32F	3 mg	0	36	100	23	18	17
7	32F	6 mg	0	100	100	78	48	16
8	32F	6 mg	0	100	62	54	34	n/t
9	32F	6 mg	0	33	100	99	80	63
10	33S	6 mg	0	60	100	50	66	67
11	33S	6 mg	0	35	100	40	33	47
12	33S	6 mg	0	0	100	64	78	n/t

13	33S	6 mg	0	100	72	61	83	100
14	33S	6 mg	0	100	78	78	22	44
n/t: no sometido a prueba								

Resultados de biodisponibilidad de las formulaciones 35F y 40SuF

La biodisponibilidad de la formulación 35F se caracterizó por un nivel en plasma pico de agonista de dopamina a 180 minutos tras su administración mucosa y un nivel de meseta a aproximadamente > 50% de $C_{m\acute{a}x}$ durante los siguientes 60 minutos con posterior disminución del nivel de agonista de dopamina en plasma. La formulación 35F incorpora tanto a) un aumento de la razón de agente activo con respecto a bioadhesivo como b) una sustitución de ácido cítrico con ácido ascórbico con respecto a la formulación 23S. Se sabía que cada una de estas manipulaciones en la formulación 23S retardaba la tasa de disolución *in vitro* del agente activo tal como se describió anteriormente en esta solicitud; por tanto, la curva de biodisponibilidad de 35F era compatible con sus características de disolución *in vitro*. Tales manipulaciones dentro de la formulación 35F pueden realizarse para contrarrestar cualquier otra adición en la formulación 23S que pueda acelerar excesivamente la liberación y absorción *in vivo* de agente activo, y la biodisponibilidad era aproximadamente el doble que la de la formulación 23S.

La formulación 40SuF se caracterizó por un rápido nivel pico de agonista de dopamina dentro del plazo de 30 minutos tras la administración mucosa de fármaco seguido por una disminución pronunciada (es decir, sin nivel de meseta) del nivel en plasma poco después. La biodisponibilidad de la formulación 40SuF era aproximadamente 3-5 veces mayor que la de la formulación 23S. La formulación 40SuF puede usarse para reducir el $T_{m\acute{a}x}$ *in vivo* de las formulaciones que muestran un retardo en el tiempo hasta alcanzar $T_{m\acute{a}x}$, pero por lo demás favorables para producir una curva de biodisponibilidad de pico-meseta y efecto terapéutico de agonista de dopamina.

Número de experimento	Formulación	Dosis por animal	TIEMPO (minutos)					
			Datos expresados como % de $C_{m\acute{a}x}$					
			0	30	90	180	240	300
15	35F	6 mg	0	0	60	100	95	24
16	35F	6 mg	0	10	29	83	100	39
17	40SUF	4 mg	0	100	26	49	0	0
18	40SUF	4 mg	0	100	6	15	9	n/t
n/t: no sometido a prueba								

Ejemplo 19: formulación 34gel sometida a prueba para las vías de administración mucosa, transdérmica y subcutánea (no según la invención)

La biodisponibilidad de la formulación 34gel se caracterizó por un pico en el nivel de agonista de dopamina dentro del plazo de 60-90 minutos tras su administración parenteral (mucosa, transdérmica o subcutánea) seguido por un nivel en plasma de meseta de aproximadamente $\geq 50\%$ de $C_{m\acute{a}x}$ durante hasta de 1,5 a 3 horas después de eso. Esta formulación muestra un perfil de biodisponibilidad de pico-meseta ya se administre por vía mucosa, transdérmica o subcutánea. Además, esta formulación de bromocriptina también produjo una mejora altamente deseable y sorprendentemente eficaz en trastornos metabólicos cuando se administró por vía parenteral en los momentos apropiados del día en comparación con una formulación de bromocriptina tradicional anteriormente empleada para tratar trastornos metabólicos en el mismo sistema de modelo animal (véanse los ejemplos 30-31). La formulación anterior no era adecuada para su uso farmacéutico por varios motivos, incluyendo una estabilidad extremadamente mala y efectos secundarios desfavorables en el sitio de administración, haciendo por tanto que su uso terapéutico sea imposible.

Número de experimento	Formulación, vía	Dosis por animal	TIEMPO (minutos)							
			Datos expresados como % de $C_{m\acute{a}x}$							
			0	30	60	90	120	180	240	300
19	26Sgel, mucosa	3 mg	0	31	100	100	100	n/t	n/t	n/t
20	34gel, transdérmica	10,8 mg	0	26	100	81	71	40	55	67
21	34gel, transdérmica	10,8 mg	0	45	100	79	100	n/t	n/t	n/t
22	34gel, s.c.	3,3 mg	0	54	100	67	92	67	96	8
23	34gel, s.c.	3,3 mg	0	100	100	100	100	0	n/t	n/t
24	34gel, s.c.	3,3 mg	0	0	0	100	28	50	50	45
25	34gel, s.c.	3,3 mg	0	19	34	100	100	27	26	n/t
26	34gel, s.c.	3,3 mg	0	100	62	69	81	43	n/t	n/t

n/t: no sometido a prueba

Ejemplo 20: niveles en sangre de bromocriptina a partir de formulaciones parenterales en un modelo animal de obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (no según la invención)

Se comparó el nivel en plasma de bromocriptina administrada por vía intraperitoneal en una razón de disolvente de etanol con respecto a agua de 30:70, a una dosis que se demostró anteriormente que reducía el estado de resistencia a la insulina en hámsteres sirios (5 mg/kg), con los niveles en plasma de bromocriptina en el mismo modelo animal tras la administración parenteral (mucosa, transdérmica o subcutánea) de las formulaciones anteriormente descritas de la presente invención. La administración mucosa, transdérmica o subcutánea de 10-20 mg/kg de bromocriptina de la presente invención, particularmente las formulaciones 32F, 33S, 26S, 34Gel, 35F y 40SuF, a hámsteres sirios dio como resultado niveles en sangre de bromocriptina similares a los de formulaciones anteriores (en el vehículo de etanol/agua) administradas por vía intraperitoneal a 5 mg/kg de animales. Por tanto, es posible administrar las formulaciones de la presente invención mediante vías parenterales para lograr una dosis terapéuticamente eficaz de agonista de dopamina requerida para reducir metabólicos en modelos animales de enfermedad metabólica.

Ejemplo 21: efectos *in vivo* de 34Gel sobre el aumento de peso corporal, nivel de insulina en plasma, sensibilidad a la insulina y tensión arterial en ratas SHR de 16 semanas de edad (no según la invención)

Se trataron ratas con hipertensión espontánea macho de dieciséis semanas de edad (SHR) diariamente o bien con fórmula 34Gel con un vehículo de etanol al 30% mediante inyección parenteral a 10 mg/kg de peso corporal (n = 100) o bien con vehículo de etanol al 30% (n = 10) durante un periodo de 7 días al inicio diario de la actividad locomotor en estos animales (al apagar inicialmente las luces). Se llevó a cabo la medición de tensión arterial, niveles de glucosa en plasma e insulina, y el cálculo de la sensibilidad a la insulina a partir de los niveles de glucosa en plasma e insulina. Con respecto a controles de vehículo, el tratamiento con 34Gel dio como resultado una reducción de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) desde 12 hasta 2,65 (figura 1), una reducción de la hiperinsulinemia (desde 2,4 hasta 0,5 ng/ml) (figura 2), una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica (cada una en 25 mmHg) (figura 3), un cambio con respecto al nivel inicial en el peso corporal de 50 gramos frente a un aumento de 18 gramos para animales de control (figuras 4 y 5), y una reducción de los niveles de endotelina 1 en plasma del 47% (figura 6). Estos resultados demostraron que la administración parenteral de 34Gel en el momento predeterminado del día da como resultado una curva de biodisponibilidad para bromocriptina con un pico en plasma dentro del plazo de 90 minutos seguido por $\geq 50\%$ de $C_{\max}$ durante los siguientes al menos 60-90 minutos y produce mejoras (reducciones) en trastornos metabólicos en el modelo de rata de SHR bien establecido de enfermedad metabólica.

En comparación con una formulación que no produce la curva de *peak-meseta* ideal tal como se describe en esta solicitud, a una dosis igual, 34Gel administrado por vía parenteral tuvo un efecto mayor sobre la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y aumento de peso corporal cuando se administró en el mismo momento del día en el mismo modelo animal de enfermedad metabólica (Diabetes 57, sup. 1, A176, 2008). Pueden lograrse reducciones simultáneas en múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tales como hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, tensión arterial, aumento de peso corporal y nivel de endotelina 1 en plasma en la rata SHR mediante una administración parenteral diaria programada de una formulación de agonista de dopamina que produce una curva de biodisponibilidad de *peak-meseta*. Estos resultados respaldan una función para tal terapia en el tratamiento (reducción) de la enfermedad cardiovascular.

Ejemplo 22: estabilidad de formulaciones de bromocriptina parenterales (no según la invención)

Se colocaron formulaciones de bromocriptina en recipientes de polietileno de baja densidad equipados con un desecante de absorción de agua y se mantuvieron a 50°C y al 60% de humedad relativa durante 5 días. Después se prepararon estas formulaciones para análisis mediante HPLC y se analizaron para determinar el contenido en bromocriptina y bromocriptinina (degradante principal de bromocriptina) frente a preparaciones de patrón de bromocriptina y bromocriptinina.

Todos los niveles de niveles bromocriptinina en las formulaciones 24S, 32F y 33S fueron menores del 2% tras su exposición al entorno de 50°C / 60% de humedad relativa durante 5 días tal como se sometió a prueba anteriormente. A 4°C, estas formulaciones muestran menos del 1% de formación de bromocriptinina. La bromocriptina es extremadamente lábil frente al calor y la humedad y tales condiciones inducen generalmente su degradación y como resultado niveles altos de bromocriptinina. Estos resultados de prueba de estabilidad de formulación de bromocriptina a 50°C y al 60% de humedad relativa demuestran que estas formulaciones pueden ser posiblemente estable durante periodos de tiempo prolongados en condiciones de temperatura ambiente (25°C) y humedad.

Discusión sobre formulaciones de comprimidos

La influencia de varios excipientes sobre el perfil de disolución de la formulación de agonista de dopamina bucal puede apreciarse fácilmente comparando las curvas de disolución para las diversas formulaciones de comprimidos bucales/sublinguales/mucosas de las formulaciones 7S a 24S a continuación. En primer lugar, para lograr un perfil farmacocinético *in vivo* con un $T_{\max}$ rápido (corto) (entre aproximadamente 1-90 minutos) seguido por una meseta

sostenida a entre el 50% y el 100% de la $C_{\text{máx}}$ (durante aproximadamente de 60 a 360 minutos) (perfil de PK de pico-meseta deseado), una formulación permite una disolución rápida (de pendiente A) (y absorción) seguida por una disolución más lenta pero constante (de pendiente <A) (y absorción) (perfil de liberación deseado). Los excipientes de Prosolv (carga de microcelulosa) y Benecel® (bioadhesivo, matriz de liberación de agonista de dopamina) ralentizan la tasa de disolución (temprana y tardía) a medida que se aumenta su nivel en el comprimido. Por el contrario, los excipientes de ácido cítrico y Pharmaburst aceleran la tasa de disolución temprana y global del agonista de dopamina, respectivamente. En estas circunstancias, se ha demostrado que añadir ácido cítrico y reducir el nivel de Benecel® a la formulación 7S como en 9S aumenta la tasa de disolución global del agonista de dopamina al tiempo que se mantiene la disolución rápida temprana deseada seguida por una disolución constante más lenta. Además, si se aumenta el nivel de Prosolv en el comprimido, se ralentiza sustancialmente la tasa de disolución global (formulación 8S). Si se añade ciclodextrina a la formulación 9S como en 10S, puede mejorarse adicionalmente este perfil de liberación deseado mientras se potencian las características de absorción de la formulación. Si se aumenta adicionalmente el nivel de ácido cítrico en el comprimido 9S como en la formulación 11S, entonces se potencia notablemente la liberación en ráfaga temprana de la formulación liberándose aproximadamente el 40% dentro del plazo de los primeros 30 minutos seguido por una liberación global lenta pero constante durante los siguientes 210 minutos. Este perfil de liberación deseado se mejora adicionalmente mediante la adición de una ciclodextrina, como en 12S, que también potencia las características de absorción de la formulación. Si se cambia el disgregante Explotab por Pharmaburst, se acelera el tiempo de disgregación (desde aproximadamente 15 hasta 5 minutos). Esta disgregación acelerada es una característica deseable para la administración de comprimidos bucales/sublinguales/mucosos que aumenta y facilita el cumplimiento del paciente con el uso. Además, el uso de Pharmaburst acelera el perfil de disolución global de la formulación. Puede apreciarse que el perfil de liberación deseado exacto que se adapta a las características generales de una liberación rápida temprana seguida por una liberación sostenida más lenta de agonista de dopamina puede lograrse mediante ajustes sutiles de aquellos excipientes que influyen sobre, y regulan, la cinética de liberación (liberación rápida temprana o más lenta sostenida secundaria) tal como se describió anteriormente. Los excipientes de Prosolv (carga de microcelulosa) y Benecel® (bioadhesivo, matriz de liberación de agonista de dopamina) ralentizan la tasa de disolución (temprana y tardía) a medida que se aumenta su nivel en el comprimido. Por el contrario, los excipientes de ácido cítrico y Pharmaburst aceleran la tasa de disolución temprana y global del agonista de dopamina, respectivamente. Las formulaciones 11S y 12S muestran los perfiles de liberación deseados de la formulación. Además, se demostró que esta formulación permite disoluciones muy similares de múltiples agonistas de dopamina incluso en las circunstancias de combinaciones simultáneas de agonistas de dopamina, tales como agonistas de receptor de dopamina D_1 y D_2 dentro de una única formulación de comprimido. Y es posible añadir otros agentes de tratamiento de trastorno metabólico a esta formulación de agonista de dopamina. Tales adiciones pueden o no requerir ajustes de la formulación de base para mejorar o acelerar el perfil de liberación de agonista de dopamina usando métodos descritos a continuación.

Las formulaciones 23S y 24S, aunque son diferentes de las formulaciones 11S y 12S, también muestran perfiles de liberación deseados. Con respecto a las formulaciones 11S y 12S, las formulaciones 23S y 24S, respectivamente, muestran la característica beneficiosa de un tiempo de disgregación reducido, que se traduce en una disponibilidad de agente activo aumentada en la superficie biológica de absorción durante el intervalo del día de administración deseado (por ejemplo, capa externa mucosa o membrana celular) y, por tanto, aumentando la biodisponibilidad durante este momento. El tiempo de disgregación más rápido también debe mejorar el cumplimiento del paciente con la administración de fármaco. Además, puede apreciarse que alterando la razón de Explotab frente a Pharmaburst así como ajustando los niveles de Benecel® y Prosolv en el comprimido, puede lograrse un perfil de liberación de agonista de dopamina intermedio entre los de las formulaciones 11S/12S y 23S/24S. Tales formulaciones híbridas permiten un "ajuste fino" de la formulación de agonista de dopamina deseada para producir el perfil de PK deseado.

Usando las formulaciones 23S y 24S, investigaciones adicionales demostraron que el nivel de bioadhesivo dentro de estas formulaciones de comprimidos está optimizado a un nivel máximo de bioadhesivo para soportar la bioadhesión del agente activo que todavía permite una rápida disolución en ráfaga de agente activo. Aumentar este nivel (basándose en el porcentaje del peso de comprimido total) da como resultado una ralentización del tiempo de disolución de agente activo mientras que reducirlo no tiene ningún efecto sobre el tiempo de disolución. Por tanto, las cantidades relativas de agente bioadhesivo, agente activo y otros componentes de las formulaciones 23S y 24S están optimizadas para producir el perfil de biodisponibilidad de pico-meseta deseado y la bioadhesión mucosa y para facilitar la absorción en tejido. Puede demostrarse adicionalmente que aumentar el nivel de agente activo dentro del comprimido 23S desde 1 hasta 3 mg por comprimido no altera las características de disolución del comprimido de modo que puede producirse un intervalo de concentraciones de dosificación de agonistas de dopamina parenterales de esta formulación de base 23S. Sin embargo, al aumentar el nivel de agente activo desde 1 hasta 3 mg por comprimido de la formulación 24S, se acelera el perfil de disolución. En formulaciones (33S) que contienen una ciclodextrina u otro agente permeabilizante junto con bioadhesivo, es posible acelerar la liberación de agente activo aumentando su nivel con respecto al nivel de ciclodextrina/bioadhesivo. Una vez más, esta nueva formulación (33S) muestra varias características deseables incluyendo disgregación rápida del comprimido, presencia de cantidad óptima de bioadhesivo de modo que el agente activo se localiza en el sitio deseado de absorción (por ejemplo, presentación reducida en el intestino de agente activo para formulaciones parenterales de administración oral), liberación rápida de agente activo seguida por una liberación ralentizada lineal de agente activo (curva de disolución de pico-meseta) y presencia de un agente permeabilizante para una absorción en tejido aumentada de agente activo. Dentro de este contexto, el perfil de liberación del agente activo dentro del comprimido puede ralentizarse cambiando

a un disgregante diferente con una propiedad bioadhesiva más potente, tal como goma xantana.

En un esfuerzo por acelerar adicionalmente la liberación del agente activo dentro de la formulación, se construyó un comprimido con una combinación de agente efervescente/Pharmaburst que formaba un constituyente en lugar de Pharmaburst como disgregante, pero con los mismos demás componentes que en la formulación 23S. Esta formulación particular aceleró el tiempo de disgregación del comprimido y el tiempo de disolución para el agente activo a partir del comprimido con respecto a la formulación comparativa de Pharmaburst (23S). Por tanto, puede apreciarse que es posible ajustar el tiempo de disgregación y de disolución de una formulación de comprimido con el perfil de biodisponibilidad deseado de un pico de ráfaga rápido seguido por una liberación ralentizada de agente activo ajustando el disgregante de la formulación 11S. Si se cambia el disgregante de 11S (Explotab) por Pharmaburst (como en 23S), se aceleran los tiempos de disgregación y disolución, y si se cambia el disgregante Pharmaburst por la combinación de EfferSoda/Pharmaburst (como en 40SuF) se aceleran aún más los tiempos de disgregación y disolución. Otro método de acelerar los tiempos de disgregación y disolución es la adición de ácido cítrico a la formulación. Y aún un tercer método de acelerar los tiempos de disgregación y disolución de la formulación es aumentar la razón de agente activo con respecto a componente de ciclodextrina de la formulación. Por el contrario, es posible lograr una tasa de disolución más lenta de agente activo a partir de la formulación o bien añadiendo más componente de ciclodextrina a la formulación o bien cambiando el ácido cítrico por ácido ascórbico dentro de la formulación o bien cambiando el sistema de disgregante/bioadhesivo de Benecel®-PVP por goma xantana.

Tales preparaciones de formulación logran el perfil de liberación de pico-meseta deseado de agonista de dopamina, son parenterales y eliminan el metabolismo de primer paso así como la unión inicial a los receptores de dopamina gastrointestinales reduciendo de ese modo los efectos secundarios GI adversos, pueden usarse para la administración programada de agonista de dopamina en la medida en que no son formulaciones de liberación sostenida a largo plazo (por ejemplo, 12-24 horas), pueden emplearse para tratar enfermedad metabólica si se administran de manera apropiada y son estables lo que permite un uso farmacéutico práctico. Un hallazgo básico de estas investigaciones es que alteraciones realizadas en el perfil de disolución de una formulación particular mediante los medios anteriormente mencionados de cambiar la formulación se traducen en la misma alteración en el perfil farmacocinético *in vivo* del agente activo. Por ejemplo, si se acelera o ralentiza la liberación de agente activo en una disolución *in vitro*, también se acelera o ralentiza, respectivamente, la absorción de agente activo *in vivo*, etc. En total, los ejemplos anteriores proporcionan medios de ajustar el perfil de disolución y los tiempos de disgregación de una formulación al tiempo que se mantiene la disolución pico en ráfaga rápida deseada seguida por una liberación de tipo lineal más lenta de agente activo a partir de la formulación. Tales métodos anteriormente descritos pueden emplearse para realizar ajustes en estos parámetros de disolución y disgregación de la formulación que puede necesitarse realizar para compensar los efectos de cualquier componente adicional, tal como otros agentes permeabilizantes usados para acelerar o ralentizar la absorción del agente activo y de ese modo tener un impacto sobre el perfil de biodisponibilidad de la formulación. Además, puede apreciarse que los ejemplos anteriores enseñan los elementos de formulación básicos y principios científicos físicos, y manipulaciones de componentes específicos dentro de la formulación que pueden emplearse, para construir y preparar otras formulaciones que producen la disolución de agente activo *in vitro* y el perfil farmacocinético *in vivo* de agente activo deseados. Dicho de otro modo, estos ejemplos describen métodos para ajustar el tiempo y la magnitud de la ráfaga rápida de pico de agente activo (agonista de dopamina) y también para ajustar la fase de liberación más lenta de disolución a partir de la formulación.

Ejemplo 23: comprimidos potenciados con mentol (no según la invención)

Se produjeron comprimidos potenciados con mentol (46T) usando la formulación de base 33S con adición de mentol como potenciador del sabor y potenciador de la penetración. La adición de mentol ralentizó la tasa de liberación de fármaco del agonista de dopamina, bromocriptina, con respecto a la formulación 33S. Sin embargo, *in vivo*, la disolución más lenta debe contrarrestarse por las propiedades de potenciación de la penetración de mentol dando como resultado la curva de biodisponibilidad de pico-meseta deseada observada con la formulación 33S con el beneficio añadido de una absorción potenciada de agonista de dopamina.

Formulaciones

Excipiente	Tipo/función	46T	
		Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	4,29	750,00
Polivinilpirrolidona (PVP)	Potenciador de la bioadhesión	5,71	1000,00
Benecel® MP814	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	7,36	1300,00
Ácido cítrico, anhidro	Solubilidad, estabilidad	2,86	500,00
Ácido esteárico	Deslizante	1,00	175,00
Pharmaburst	Disgregante, carga	64,08	11215,00
Cavitron 82004	Hidroxipropilciclodextrina / potenciador de la penetración	14,30	2500,00

Mentol	Potenciador de la penetración	0,40	70,00
Total		100,00	17500,00

Se cargó una mezcladora de tubos de 50 ml con mentol, ácido cítrico. Se agitó la mezcla a 300 rev/min durante 10 min. Se combinó bromocriptina durante 10 minutos seguido por polivinilpirrolidona. Se añadió Benecel® y se combinó durante 10 min. Se añadió Caviton y se combinó durante 10 minutos. A continuación, se añadió Pharmaburst y se combinó durante 30 min. Se empujaron la mezcla y, por separado, estearato de Mg a través de un tamiz de 40 de malla y después se mezclaron juntos durante 2 minutos. Se prensó la mezcla de granulación seca para dar comprimidos uniformes (molde de 5 mm, 70-75 mg) usando la prensa de TDP a 4.000 Psi.

Resultados

Características de comprimidos	46T
Dureza	8,7-9,6 kg
Friabilidad	Pasa
Tiempo de disgregación	12,0-14,5 min
Uniformidad de comprimidos	Buena

Disolución: medio de inmersión: agua.

Perfil de disolución	
	46T
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
15	12,15
30	17,38
60	33,72
120	64,49
180	73,36
240	83,87

TRANSMUCOSA

Ejemplos de formulación de película

Ejemplo 24: formulaciones de películas transmucosas basadas en polivinilpirrolidona con una forma soluble en etanol de hidroxipropilcelulosa (KLUCEL® LF)

Se prepararon películas para aplicación transmucosa de agonistas de dopamina con polivinilpirrolidonas y copolímeros de polivinilpirrolidonas. Con el fin de potenciar las propiedades bioadhesivas de la película, se usó KLUCEL® LF. Las formas de dosificación de películas transmucosas basadas en polivinilpirrolidona con KLUCEL® LF (41Film, 42Film) se prepararon de la siguiente manera:

Formulación

Excipiente	Tipo/función	41Film		42Film	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	11,45	459,00	8,40	459,00
Kollidon 90F	Potenciador de la bioadhesión	44,60	1787,00	29,37	1604,00
Kollidon VA64	Aglutinante soluble / agente de formación de película	6,08	243,70	3,99	218,00
PEG400	Potenciador de la solubilidad	1,43	57,30	0,95	52,00
Ácido cítrico anhidro	Potenciador de la solubilidad / agente estabilizante	11,45	459,00	8,40	459,00
KLUCEL® LF	Potenciador de la bioadhesión	24,98	1001,00	32,88	1796,00
Glicerol	Potenciador de la solubilidad	n/a	n/a	1,90	104,00

Ciclodextrina	Potenciador de la solubilidad	n/a	n/a	14,10	770,00
Total		100,00	4007,00	100,00	5462,00
n/a: no añadido					

La composición de base se preparó añadiendo Kollidon 90F, Kollidon VA64 y PEG400 a etanol en un frasco de Pyrex graduado de 2 l con un tapón roscado de sello. Se combinaron los componentes usando un agitador de rodillos de perfil bajo de Stoval a velocidad media durante 24 horas a temperatura ambiente. El procedimiento genera una disolución viscosa homogénea transparente que se almacenó a 4°C como disolución madre.

Se añadió KLUCEL® a la composición de base en un frasco de Pyrex graduado de 200 ml con un tapón roscado de sello. En el caso de 42Film, también se añadieron glicerol y ciclodextrina. Se combinaron los componentes usando un agitador de rodillos de perfil bajo de Stoval a velocidad media durante 24 horas a temperatura ambiente. El procedimiento genera una disolución viscosa homogénea transparente que se almacenó a 4°C como disolución madre.

La formulación final se preparó disolviendo ácido cítrico en etanol mediante breve calentamiento y sonicación de la disolución. Se añadió bromocriptina a la disolución de ácido cítrico, y se sometió la disolución a sonicación durante 5 minutos para producir una suspensión espesa blanca. Se añadió la suspensión espesa a la composición de base y se sometió a sonicación durante 10 minutos para generar un gel móvil transparente que se usó para colada de película.

Se fijó un revestimiento desprendible Scotchpack 1022 3M a una placa de vidrio (aproximadamente 8x12 pulgadas (20,32x30,48 cm)). El revestimiento se había lavado previamente con agua y detergente para controlar la deshumectación de la película. Se colaron las películas de 20 mil (0,51 mm, grosor en húmedo) sobre el revestimiento usando un aplicador manual GARDCO en una caja de flujo laminar Flow Scientific. Se dejó y relajar reposar la película durante 20 minutos antes de aplicar un flujo de aire. Después se aplicó un flujo de aire durante 30 minutos. Después de aproximadamente 1 hora, y mientras la película todavía estaba muy pegajosa pero bien formada, se aplicó un flujo de aire caliente usando un soplador de aire durante 30 minutos. Se ajustó el soplador de aire de modo que la temperatura en la superficie alcanzó aproximadamente 60-70°C para minimizar el calentamiento y la posible descomposición de la bromocriptina. Se logró un secado posterior colocando la película en un desecador de vacío lleno con Drierite® durante 48 horas.

Notas de prueba:

Características de película	41Film	42Film
Peso total del parche	113,70 mg	124,10 mg
Cantidad del fármaco (basándose en la prueba de uniformidad de contenido)	13,00 mg	10,40 mg

Estudios de estabilidad a corto plazo (24 horas u 5-10 días) de las muestras de parche mediante HPLC revelaron una alta estabilidad de la bromocriptina y ningún producto de descomposición.

Liberación de fármaco: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0 (véase la siguiente tabla para el perfil de disolución)

	41Film	42Film
T, min	% de liberación acumulativa	% de liberación acumulativa
0	0,00	0,00
5	91,86	72,06
15	105,42	87,43
30	105,98	88,99
45	105,11	88,98

Ejemplo 25: formulaciones de películas transmucosas basadas en polivinilpirrolidona con hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular (Benecel® MP844)

En este ejemplo, Benecel® MP844, la hidroxipropilmetilcelulosa de calidad de peso molecular más alto, fue el bioadhesivo usado en lugar de hidroxipropilcelulosa (KLUCEL® LF). Las formas de dosificación de películas transmucosas basadas en polivinilpirrolidona con Benecel® MP844 (43Film-45Film) se prepararon de la siguiente manera:

Formulación

		43Film		44Film		45Film	
Excipiente	Tipo/función	Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	7,33	410,00	8,92	410,00	9,87	406,00

Kollidon 90F	Potenciador de la bioadhesión	34,78	1944,00	42,27	1944,00	48,74	2004,00
Kollidon VA64	Aglutinante soluble / agente de formación de película	4,72	264,00	5,75	264,00	6,61	272,00
PEG400	Potenciador de la solubilidad	1,11	62,00	1,35	62,00	1,56	64,00
Ácido cítrico anhidro	Potenciador de la solubilidad / agente estabilizante	7,33	410,00	8,92	410,00	9,97	410,00
Benecel®	Hidroxipropilmetilcelulosa / bioadhesivo / matriz de liberación de API	44,72	2500,00	32,80	1508,00	18,24	750,00
Glicerol	Potenciador de la solubilidad	n/a	n/a	n/a	n/a	5,01	206,00
Total		100,00	5590,00	100,00	4598,00	100,00	4112,00
n/a: no añadido							

La composición de base se preparó añadiendo Kollidon 90F, Kollidon VA64 y PEG400 a etanol en un frasco de Pyrex graduado de 2 l con un tapón roscado de sello. En el caso de 45Film, también se añadió glicerol. Se combinaron los componentes usando un agitador de rodillos de perfil bajo de Stoval a velocidad media durante 24 horas a temperatura ambiente. El procedimiento genera una disolución viscosa homogénea transparente que se almacenó a 4°C como disolución madre.

La formulación final se preparó disolviendo ácido cítrico en etanol mediante breve calentamiento y sonicación de la disolución. Se añadió bromocriptina a la disolución de ácido cítrico y se sometió la disolución a sonicación durante 5 minutos para producir una suspensión espesa blanca. Se añadió la suspensión espesa a la composición de base y se sometió a sonicación durante 10 minutos para generar un gel lábil transparente. Se añadió Benecel® al gel y se sometió a sonicación durante 10 minutos. Se homogeneizó la suspensión espesa resultante usando un homogeneizador Polytron durante 3 minutos a 5.000 rev/min y después se usó inmediatamente para la colada.

Se fijó un revestimiento desprendible Scotchpack 1022 3M a una placa de vidrio (aproximadamente 8x12 pulgadas (20,32x30,48 cm)). El revestimiento se había lavado previamente con agua y detergente para controlar la deshumectación de la película. Se colaron las películas de 20 mil (0,51 mm, grosor en húmedo) sobre el revestimiento usando un aplicador manual GARDCO en una caja de flujo laminar Flow Scientific. Se dejó y relajar reposar la película durante 20 minutos antes de aplicar un flujo de aire. Después se aplicó un flujo de aire durante 30 minutos. Después de aproximadamente 1 hora, y mientras la película todavía estaba muy pegajosa pero bien formada, se aplicó un flujo de aire caliente usando un soplador de aire durante 30 minutos. Se ajustó el soplador de aire de modo que la temperatura en la superficie alcanzó aproximadamente 60-70°C para minimizar el calentamiento y la posible descomposición de la bromocriptina. Se logró un secado posterior colocando la película en un desecador de vacío lleno con Drierite® durante 48 horas.

Notas de prueba:

Características de película	43Film	44Film	45Film
Peso total del parche	116,10 mg	118,40 mg	111,80 mg
Cantidad del fármaco (basándose en la prueba de uniformidad de contenido)	8,5 mg	10,56 mg	9,08 mg

Estudios de estabilidad a corto plazo (24 horas y 5-10 días) de las muestras de parche mediante HPLC revelaron una alta estabilidad de la bromocriptina y ningún producto de descomposición.

Liberación de fármaco: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0 (véase la siguiente tabla para el perfil de disolución)

T, min	43Film % de liberación acumulativa	44Film % de liberación acumulativa	45Film % de liberación acumulativa
0	0,00	0,00	0,00
5	4,63	18,21	44,00
15	14,46	24,53	57,34
30	30,99	26,87	65,45
45	42,62	39,35	83,85
60	45,56	46,68	94,79
75	57,93	54,09	97,69

90	68,99	60,20	99,51
----	-------	-------	-------

Ejemplo 26: niveles en sangre de bromocriptina a partir de formulaciones transmucosas en un modelo animal

Se administraron formas de dosificación transmucosas de la presente invención (41Film-45Film) a hámsteres sirios para demostrar la biodisponibilidad *in vivo* del agonista de dopamina. La gran cavidad de almacenamiento de comida del hámster sirio es un tejido biológico ideal para estudiar el transporte mucoso de compuestos y formulaciones de fármaco. Se administró una dosis de 4 mg de bromocriptina a cada hámster sirio (n=8 por grupo). Se extrajeron muestras de sangre antes de, y a intervalos programados entre 30 y 300 minutos después de la administración de película, y se midió el nivel en plasma de bromocriptina. Se extrajo bromocriptina a partir del plasma y se analizaron las muestras frente a patrones mediante un método de HPLC tal como se describe en el ejemplo 18. Los datos de biodisponibilidad se presentan como % de $C_{máx}$. Los datos representan la curva de ajuste óptimo adquirida por cada grupo de tratamiento.

Resultados de biodisponibilidad de las formulaciones 41Film-45Film

La biodisponibilidad de la formulación de película transmucosa se caracterizó por un nivel en plasma pico de bromocriptina dentro del plazo de 30 minutos tras la administración mucosa de fármaco con una posterior reducción de los niveles en plasma poco después. Los valores de $C_{máx}$ para las formulaciones 41Film, 42Film, 43Film, 44Film y 45Film fueron de 15,2, 36,1, 3,8, 17,6 y 10,7 ng/ml de plasma, respectivamente. Se añadieron moléculas de tipo ciclodextrina a 42Film. Las moléculas de tipo ciclodextrina potenciaron la absorción del agonista de dopamina bromocriptina al tiempo que se acortaba sorprendentemente el $T_{máx}$ hasta 60 minutos en vez de los 240 minutos mostrados por 41Film, una fórmula similar a 42Film pero que carecía de moléculas de tipo ciclodextrina. Este resultado es sorprendente porque la adición de moléculas de tipo ciclodextrina a formulaciones de comprimidos generalmente ralentiza la liberación de agonistas de dopamina.

Las películas transmucosas de la presente invención produjeron la curva de biodisponibilidad de pico-meseta de agonista de dopamina deseada en el modelo animal. En particular, las formulaciones 42Film y 43Film lograron una curva de biodisponibilidad de pico-meseta deseada de bromocriptina. Estos ejemplos de biodisponibilidad demuestran que es posible manipular, de una manera predictiva, la forma de la curva de biodisponibilidad manipulando componentes específicos de la formulación de película. Alterando la razón de KLUCEL® con respecto a Kollidon o añadiendo moléculas de tipo ciclodextrina a la formulación de película (es decir, ajustes realizados en la formulación 42Film), puede ajustarse la biodisponibilidad del agonista de dopamina para producir un nivel pico de agonista de dopamina dentro del plazo de 90 minutos y una meseta de los niveles de agonista de dopamina de desde aproximadamente 60 hasta 240 minutos de duración. Tales curvas de biodisponibilidad son útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas.

También es posible ajustar la biodisponibilidad *in vivo* de agonistas de dopamina en formulaciones de películas añadiendo Benecel® a la formulación de KLUCEL®/ciclodextrina (42Film) en un esfuerzo por ralentizar la absorción dando como resultado un tiempo de meseta ampliado tras la absorción pico del agonista de dopamina como hizo Benecel® para 44Film y 45Film. Además, es posible potenciar la biodisponibilidad y proporcionar la curva de biodisponibilidad de pico-meseta deseada de la presente invención añadiendo potenciadores de la penetración tales como ácidos grasos y bioadhesivos a las presentes formulaciones de películas.

		TIEMPO (minutos), datos expresados como % de $C_{máx}$							
Formulación, vía	Dosis por animal	0	30	60	90	120	180	240	300
41Film	4 mg	6	21	25	n/t	24	23	100	41
42Film	4 mg	7	22	100	85	n/t	n/t	51	36
43Film	4 mg	11	38	52	n/t	100	80	76	76
44Film	4 mg	8	12	8	13	12	100	82	13
45Film	4 mg	16	42	n/t	61	84	n/t	100	71

Ejemplo 27: formulaciones de películas transmucosas basadas en polivinilpirrolidona con ácido oleico

Se añadió ácido oleico como potenciador de la penetración a la formulación para 42Film para formar 47Film. La adición de ácido oleico no cambió de manera apreciable las propiedades de liberación de fármaco de 42Film.

Formulación

		47Film	
Excipiente	Tipo/función	Cantidad, %	mg
Bromocriptina	API	7,92	457,00
Kollidon 90F	Potenciador de la bioadhesión	27,83	1604,00

Kollidon VA64	Aglutinante soluble / agente de formación de película	3,78	218,00
PEG400	Potenciador de la solubilidad	0,90	52,00
Ácido cítrico anhidro	Potenciador de la solubilidad / agente estabilizante	7,96	459,00
KLUCEL® LF	Potenciador de la bioadhesión	31,16	1796,00
Glicerol	Potenciador de la solubilidad	4,51	260,00
Ciclodextrina	Potenciador de la solubilidad	13,36	770,00
Ácido oleico	Potenciador de la penetración	2,55	147
Total		100,00	5462,00

Se realizaron formulaciones tal como se describió para la formulación 42Film con la adición de ácido oleico a la formulación final antes de la etapa de sonicación.

5 Notas de prueba:

Características de película	47Film
Peso total del parche	120,96 mg
Cantidad del fármaco (basándose en la prueba de uniformidad de contenido)	9,6 mg

Estudios de estabilidad a corto plazo (24 horas y 5-10 días) de las muestras de parche mediante HPLC revelaron una alta estabilidad de la bromocriptina y ningún producto de descomposición.

10 Liberación de fármaco: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0 (véase la siguiente tabla para el perfil de disolución)

	47Film
T, min	% de liberación acumulativa
0	0,00
5	82,92
10	89,76
15	94,52
30	93,65
60	93,44

15 Ejemplo 28: formulaciones de películas transmucosas basadas en polivinilpirrolidona con lisurida y/o SKF-38393

Se prepararon películas para aplicación transmucosa de lisurida y/o SKF-38393 con polivinilpirrolidonas y copolímeros de polivinilpirrolidonas. Con el fin de potenciar las propiedades bioadhesivas de la película, se usó KLUCEL® LF. Las características de liberación de fármaco de las nuevas formulaciones fueron esencialmente las mismas que 42Film, que contenía bromocriptina como agonista de dopamina.

20 Formulación

Excipiente	Tipo/función	48Film-Lis		49Film-SKF		50Film-Lis/SKF	
		Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg	Cantidad, %	mg
Lisurida	API	2,76	148	n/a	n/a	2,52	141,00
SKF-38393	API	n/a	n/a	4,87	252,00	4,38	214,00
Kollidon 90F	Potenciador de la bioadhesión	29,90	1604,00	31,04	1604,00	28,67	1604,00
Kollidon VA64	Aglutinante soluble / agente de formación de película	4,06	218,00	4,22	218,00	3,90	218,00
PEG400	Potenciador de la solubilidad	0,97	52,00	1,01	52,00	0,92	52,00
Ácido cítrico anhidro	Potenciador de la solubilidad / agente estabilizante	8,54	459,00	2,09	108,00	6,38	357,00
KLUCEL® LF	Potenciador de la bioadhesión	33,49	1796,00	34,75	1796,00	32,11	1796,00

Glicerol	Potenciador de la solubilidad	5,89	316	7,12	368,00	7,41	415,00
Ciclodextrina	Potenciador de la solubilidad	14,35	770,00	14,90	770,00	13,76	770,00
Total		100,00	4007,00	100,00	5462,00	100,00	5462,00
n/a: no añadido							

Se realizaron formulaciones tal como se describió para la formulación 42Film excepto porque se añadieron lisurida, SKF-38393 o ambos en lugar de bromocriptina.

5 Notas de prueba:

Características de película	48Film-Lis	49Film-SKF	50Film-Lis/SKF
Peso total del parche	98,50 mg	127,60 mg	176,70 mg
Cantidad del fármaco (basándose en la prueba de uniformidad de contenido)	2,60 mg	6,22 mg	4,45 mg

Estudios de estabilidad a corto plazo (24 horas y 5-10 días) de las muestras de parche mediante HPLC revelaron una alta estabilidad de la bromocriptina y ningún producto de descomposición.

10 Liberación de fármaco: medio de inmersión: tampón de ácido cítrico, pH 6,0 (véase la siguiente tabla para el perfil de disolución)

T, min	48Film-Lis % de liberación acumulativa	49Film-SKF % de liberación acumulativa	50Film-Lis/SKF % de liberación acumulativa
0	0,00	0,00	0,00
5	86,64	93,12	43,43
10	88,79	100,3	79,57
15	91,27	101,47	93,05
30	96,28	101,32	93,26
60	95,72	101,91	94,04

15 Ejemplo 29: formulación basada en aceite subcutánea (no según la invención)

Se hicieron pasar 50 mg de bromocriptina a través de un tamiz de 40 de malla, se colocaron en un vial de centelleo de 20 ml y se suspendieron en 1 g de polisorbato 80. Se sometió la suspensión a sonicación durante 15 minutos con agitación manual periódica del vial con el fin de permitir que material unido a las paredes se disolviera. Se disolvió bromocriptina gradualmente para dar una disolución transparente, con pocos agregados residuales. A esta disolución, se le añadió aceite de sésamo y se sometió la disolución a sonicación durante 10 minutos. Puede usarse una emulsión homogénea translúcida resultante de bromocriptina (aproximadamente el 0,05%) para aplicación parenteral una vez que se hizo pasar a través de un filtro de esterilización.

Se recomienda agitar bien inmediatamente antes de la administración. Se requerirá la administración de aproximadamente 100 mg de la emulsión para administrar 0,5 mg de bromocriptina. Basándose en los datos de densidad de la bibliografía de 0,9 g/cm³ para aceite de sésamo y 1,08 g/cm³ de polisorbato 80, esto corresponderá a un volumen de aproximadamente 110 µl. A esta preparación se le puede añadir ácido cítrico para potenciar la estabilidad del agonista de dopamina y su absorción en la circulación.

La composición VS-49SC contiene aproximadamente el 10% de polisorbato 80.

Estudios de estabilidad

Inmediatamente después de la preparación, usando microscopía, no se observó ninguna gotita de fases separadas de aceite y polisorbato 80. El límite de la observación fue de aproximadamente 5 micrómetros. Sin embargo, después de 2-3 días sin perturbación a temperatura ambiente, la emulsión presenta fases separadas de dos componentes. Puede lograrse una aparente homogenización mediante agitación manual vigorosa o sonicación.

Además, debe entenderse que todos los valores son aproximados y se proporcionan para descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de película transmucosa que comprende, en peso:
 - 5 el 2-20% de un agonista de dopamina seleccionado de agonistas de dopamina D₁, agonistas de dopamina D₂ y combinaciones de un agonista de dopamina D₁ y un agonista de dopamina D₂,
 - el 0,5-10% de agente de formación de película,
 - 10 el 2-20% de potenciador de la estabilización,
 - el 20-95% de potenciadores de la bioadhesión,
 - el 3,8-45% de ciclodextrina, y
 - 15 opcionalmente el 1-5% de ácido oleico.
2. La forma de dosificación de película transmucosa según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende, en peso:
 - 20 el 2-20% de bromocriptina,
 - el 10-55% de Kollidon 90F,
 - 25 el 0,5-10% de Kollidon VA64,
 - el 0,3-5% de polietilenglicol,
 - el 10-55% de hidroxipropilcelulosa,
 - 30 el 0,5-10% de glicerol,
 - el 3-30% de ciclodextrina,
 - 35 el 2-20% de ácido cítrico, y
 - opcionalmente el 1-5% de ácido oleico.
3. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el agonista de dopamina D₂ es un agonista de dopamina D₂ relacionado con cornezuelo del centeno.
4. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que al menos el 90% del agonista de dopamina se aclara del plasma dentro de un plazo de 240 a 480 minutos de dicha meseta de concentración de fármaco en plasma.
5. Forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el agonista de dopamina D₂ se selecciona del grupo que consiste en 2-bromo- α -ergocriptina (bromocriptina), tergurida, dihidroergotoxina (Hydergine), erfotoxina, 6-metil-8-B-carbobenciloxi-aminoetil-10- α -ergolina, 8-acilaminoergolina, 6-metil-8- α -(N-acil)amino-9-ergolina, lisurida, dihidro-alfa-ergocriptina, dihidro-alfa-ergotoxina, 6-metil-8- α -(N-fenil-acetil)amino-9-ergolina, ergocornina, 9,10-dihidroergocornina, cualquier D-2-halo-6-alquil-ergolina sustituida en 8, y D-2-bromo-6-metil-8-cianometilergolina.
6. La forma de dosificación según la reivindicación 5, en la que el agonista de dopamina D₂ es bromocriptina.
7. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un agente hipocolesterolemiante.
8. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un agente antihipertensor.
9. La forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico o elemento clave del mismo en un individuo que necesita dicho tratamiento.
10. La forma de dosificación para su uso según la reivindicación 9, en la que dicho trastorno metabólico o elemento clave del mismo se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo 2, prediabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular, obesidad, norepinefrina en plasma elevada, factores inflamatorios relacionados con el sistema cardiovascular elevados o

potenciadores de la disfunción endotelial vascular, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión, tensión arterial alta, síndrome metabólico, norepinefrina en plasma elevada, factores inflamatorios relacionados con el sistema cardiovascular elevados e hipertensión.

- 5 11. La forma de dosificación para su uso según la reivindicación 10, en la que dicho elemento clave se selecciona del grupo que consiste en glucosa en ayunas alterada, tolerancia a la glucosa alterada, circunferencia de la cintura aumentada, contenido de grasa visceral aumentado, glucosa en plasma en ayunas aumentada, triglicéridos en plasma en ayunas aumentados, ácidos grasos libres en plasma en ayunas aumentados, nivel de lipoproteínas de alta densidad en plasma en ayunas reducido, tensión arterial sistólica o diastólica aumentada, niveles de triglicéridos o ácidos grasos libres postprandiales en plasma aumentados, estrés oxidativo celular o indicadores en plasma del mismo aumentados, estado de hipercoagulación circulante aumentado, arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal incluyendo insuficiencia renal, esteatosis hepática y enfermedad cerebrovascular.
- 10 12. La forma de dosificación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en la que dicho tratamiento comprende administrar a dicho individuo que necesita dicho tratamiento una única dosis diaria que comprende un total de 0,02 a 50,0 mg de al menos un agonista de dopamina.
- 15 13. La forma de dosificación para su uso según la reivindicación 12, en la que dicho tratamiento comprende administrar dicha forma de dosificación una vez al día por la mañana.
- 20 14. La forma de dosificación para su uso según la reivindicación 13, en la que dicho tratamiento comprende administrar dicha forma de dosificación en el pico diario natural del ritmo circadiano de la actividad de neuronas dopaminérgicas centrales en un individuo sano de la misma especie y sexo que dicho individuo que necesita dicho tratamiento.
- 25 15. La forma de dosificación para su uso según la reivindicación 14, en la que la forma de dosificación se administra por la mañana desde las 04:00 hasta las 12:00 horas.
- 30 16. La forma de dosificación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en la que dicha forma de dosificación comprende bromocriptina.

FIGURA 1

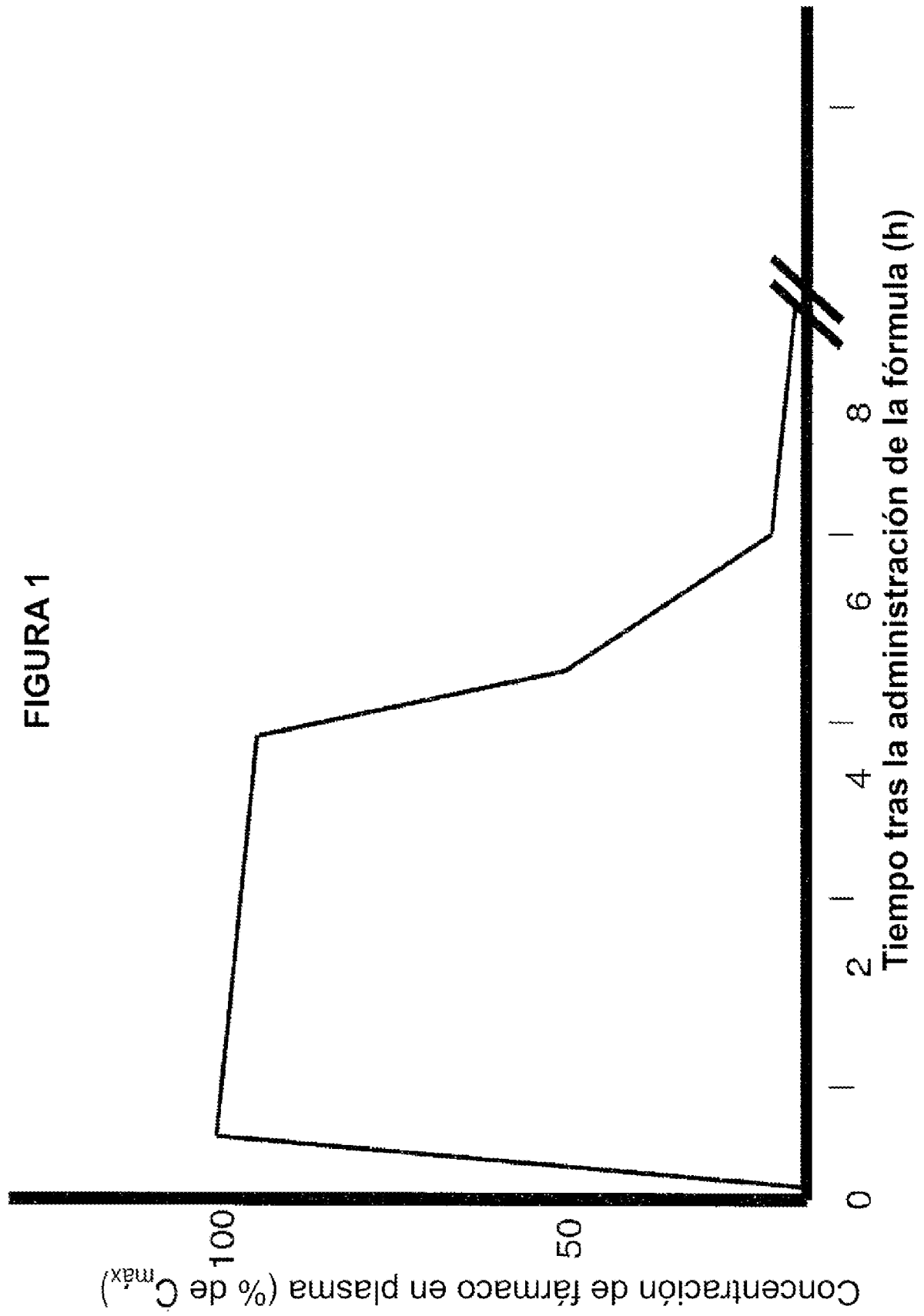


FIGURA 2

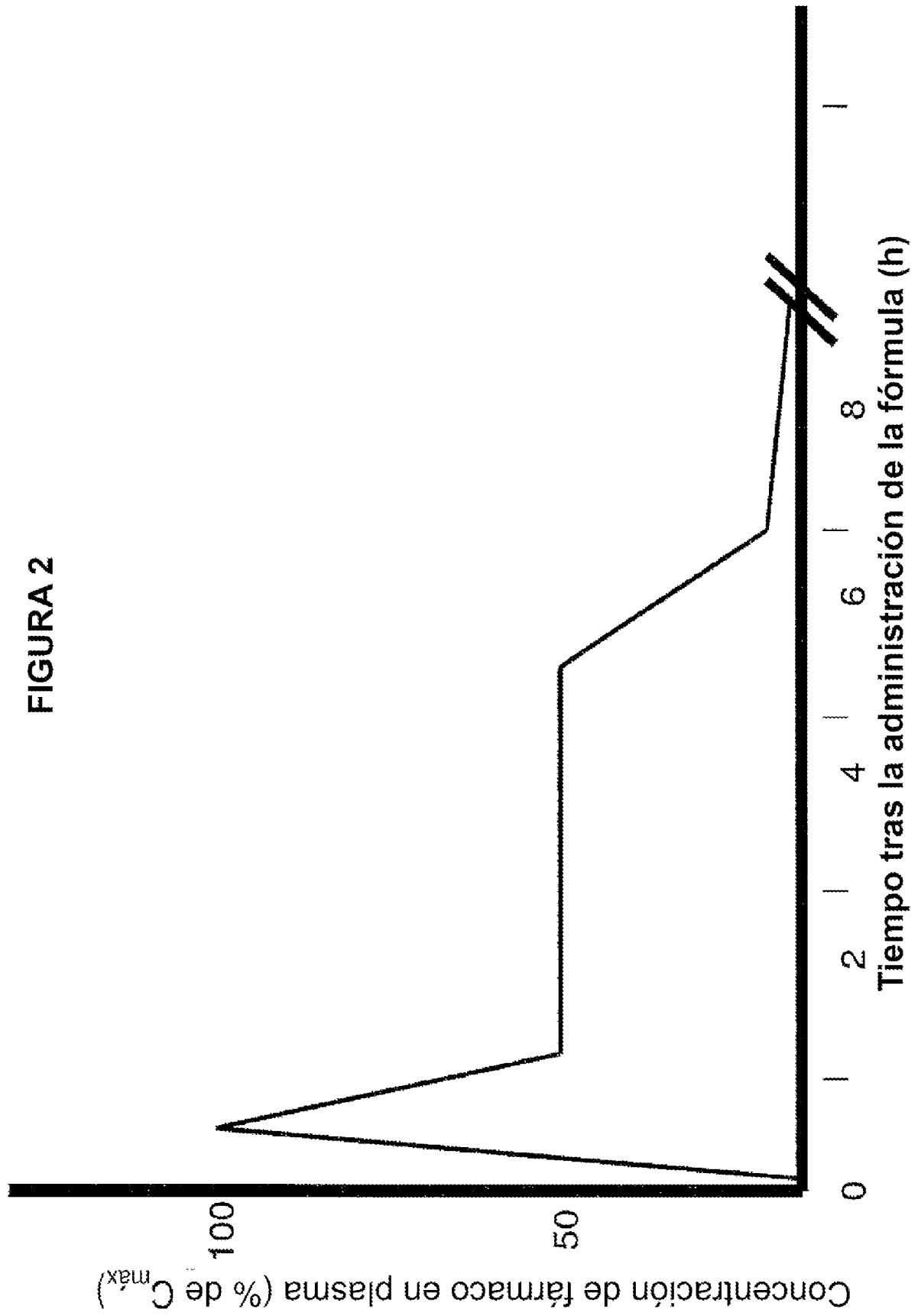


FIGURA 3

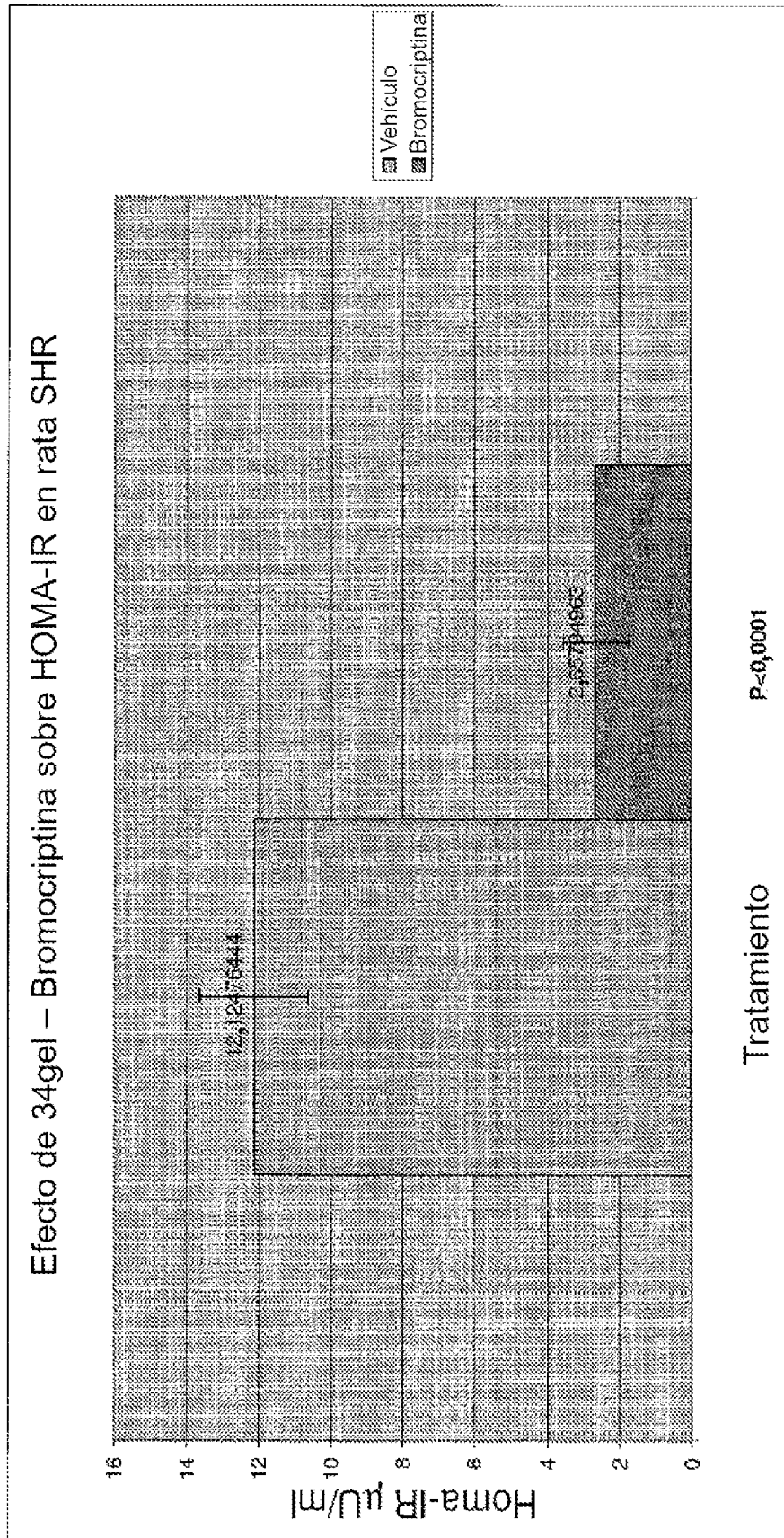


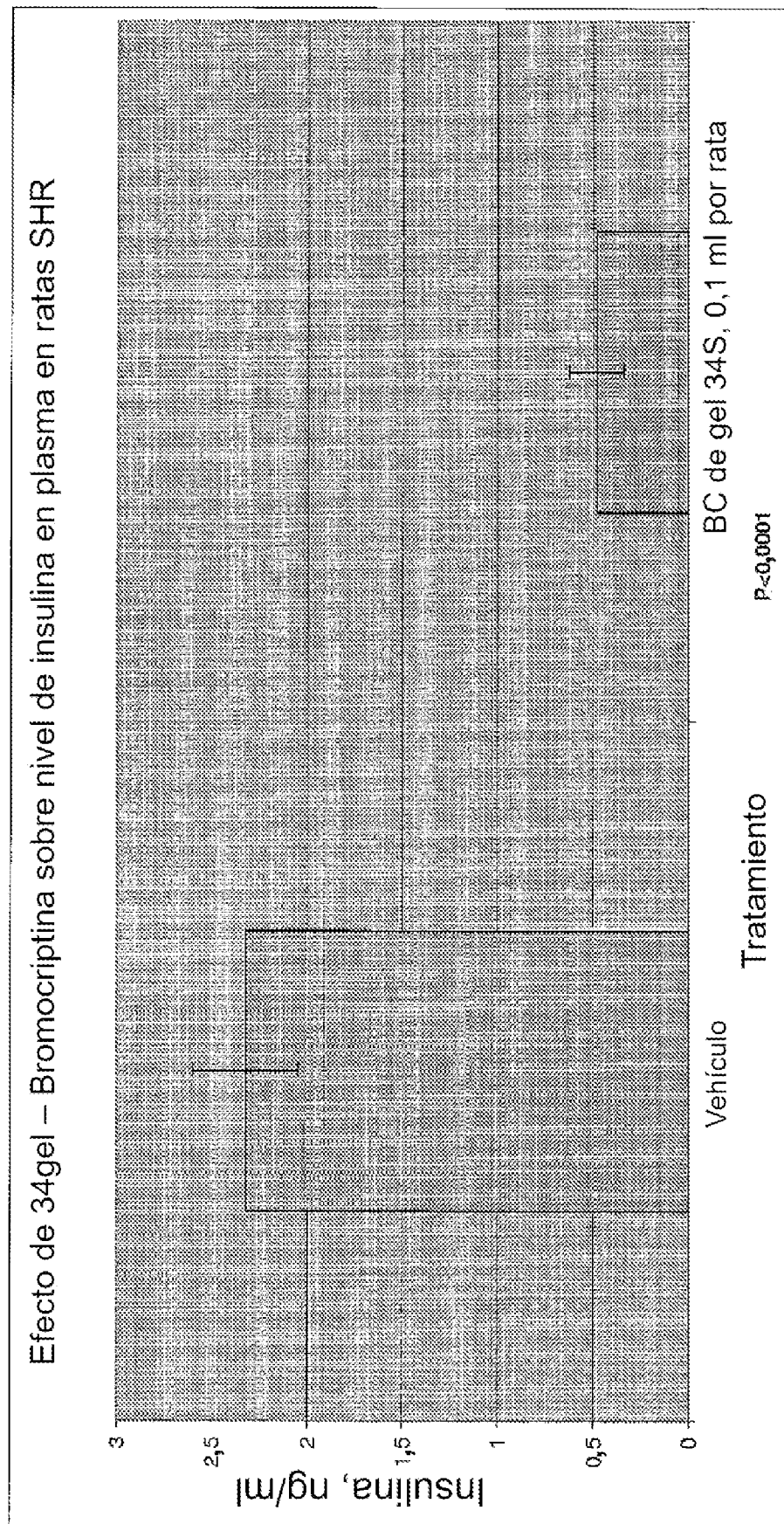
FIGURA 4

FIGURA 5

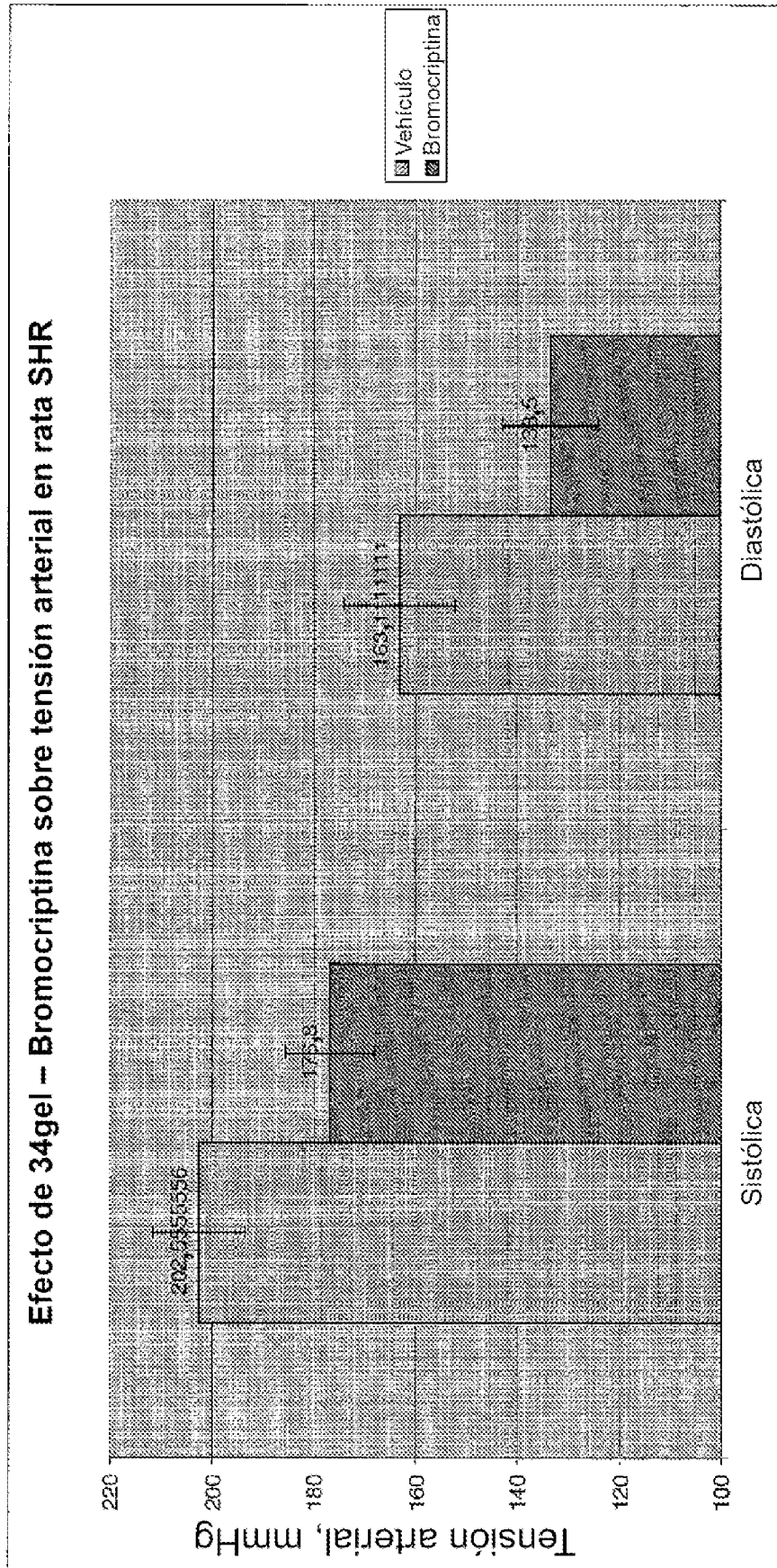


FIGURA 6

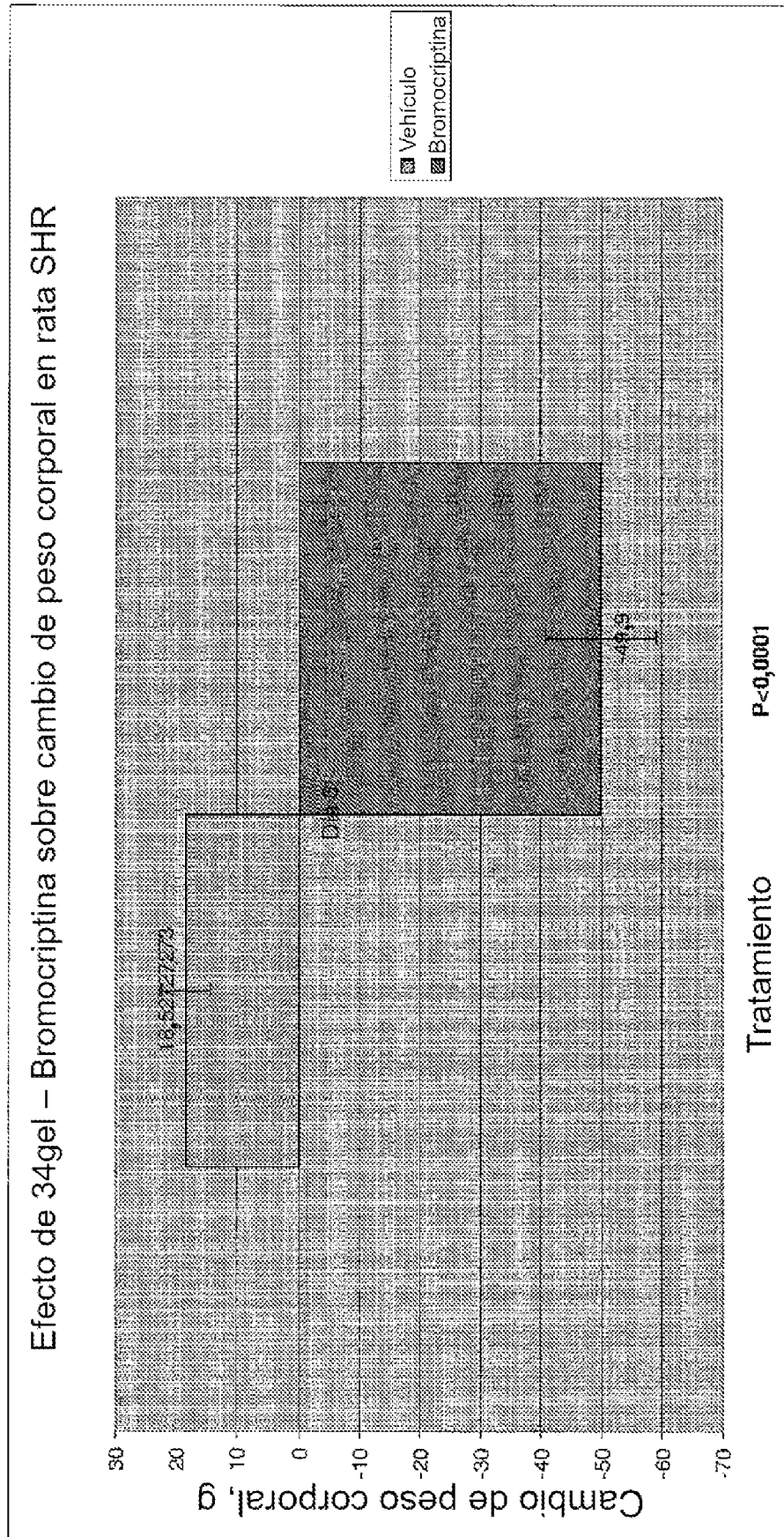


FIGURA 7

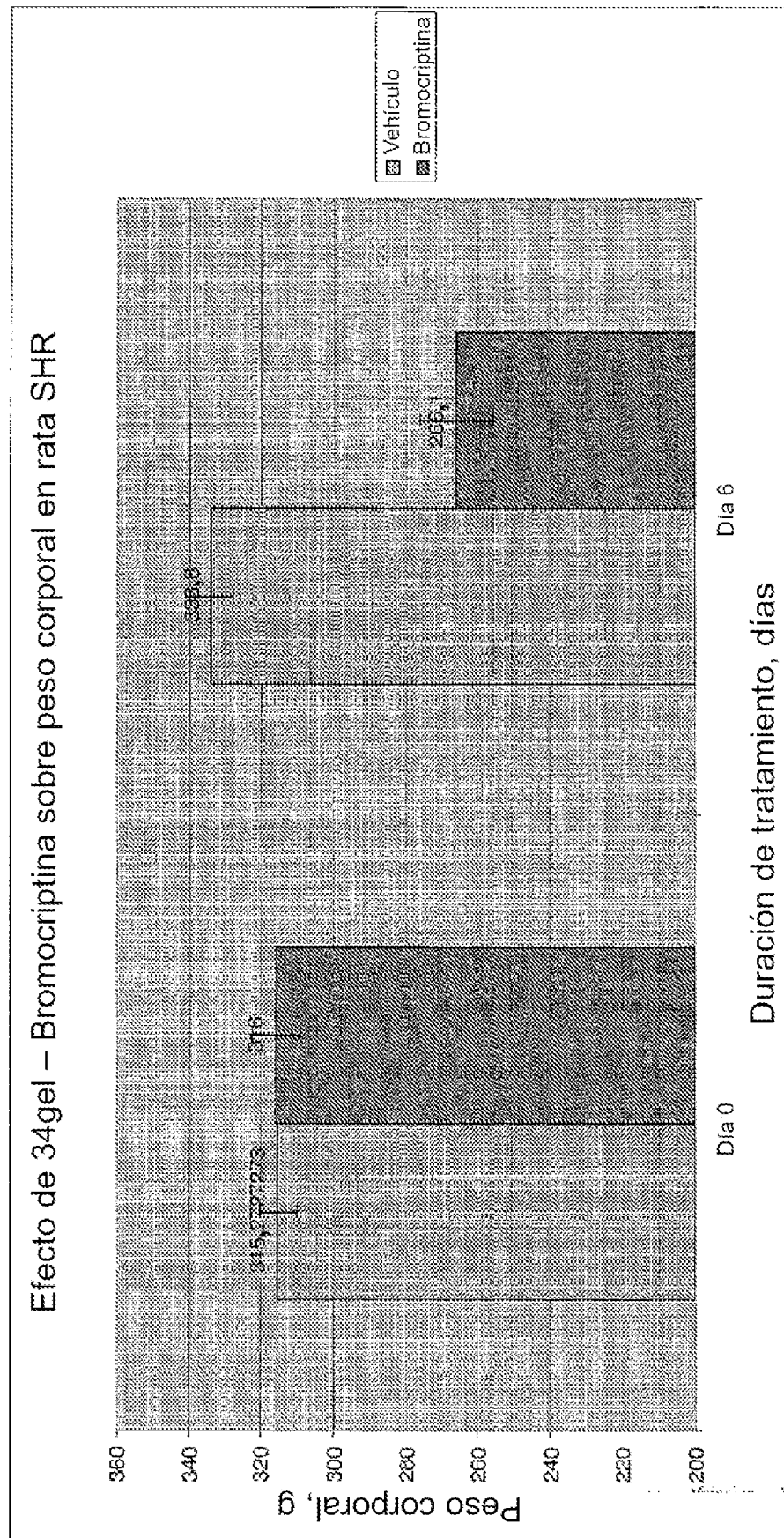


FIGURA 8

