

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 048**

51 Int. Cl.:

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2018** **PCT/US2018/056554**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019** **WO19079623**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2018** **E 18868516 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 3697418**

54 Título: **Formulaciones mejoradas de bromocriptina**

30 Prioridad:

18.10.2017 US 201762573839 P

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

02.12.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CINCOTTA, ANTHONY H.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 991 048 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

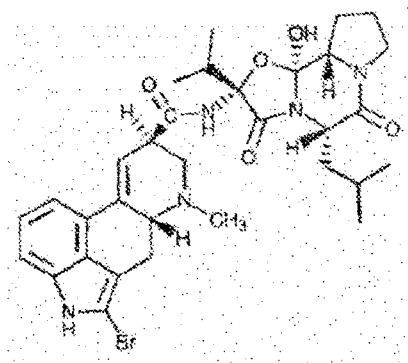
Formulaciones mejoradas de bromocriptina

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden citrato de bromocriptina y un monosacárido o disacárido que no es lactosa, ácido cítrico y un triglicérido, y las mismas formulaciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos. En otro aspecto, la invención se refiere a un método para reducir la degradación de una formulación farmacéutica que comprende citrato de bromocriptina, que comprende preparar la formulación farmacéutica de modo tal que la formulación farmacéutica esté sustancialmente libre o exenta de magnesio y lactosa y contiene un triglicérido.

15 Antecedentes

La bromocriptina ((5'α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)ergotaman-3',6',18-triona, No. de registro CAS 25614-03-3) es un alcaloide del cornezuelo del centeno que es un potente agonista de los receptores D₂ de la dopamina. El compuesto tiene la fórmula siguiente:



20

Las formas sólidas de dosificación oral de bromocriptina están disponibles como sal de mesilato de bromocriptina ((5'α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)ergotaman-3',6',18-triona monometanosulfonato, No. de registro CAS 22260-51-1) en una formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que contiene hasta 2,5 mg de bromocriptina o en forma de cápsula que contiene 5 mg de bromocriptina. Esta forma de dosificación de la bromocriptina es útil en el tratamiento de ciertas disfunciones asociadas a la hiperprolactinemia y la acromegalia, en la prevención de la lactancia fisiológica y en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la prevención de la tolerancia a la terapia con levodopa para la enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, los efectos adversos incluyeron náuseas, dolor de cabeza, mareos, fatiga, aturdimiento, vómitos, calambres abdominales, congestión nasal, estreñimiento, diarrea y somnolencia. Cuando la bromocriptina se usa como se describe anteriormente en dosis adecuadas, la prolactina se reduce a niveles bajos a lo largo de un periodo de 24 horas. CYCLOSET®, una formulación farmacéutica de mesilato de bromocriptina que proporciona una dosis de 0,8 mg de bromocriptina por comprimido, está aprobado por la FDA (por sus siglas en inglés) para su administración una vez al día con el fin de mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, a una dosis de 2 a 6 comprimidos (dosis total de 1,6 a 4,8 mg). Las patentes de EE.UU. 8,741,918 y 9,41,005 divulgan composiciones para administración parenteral que usan agonistas dopaminérgicos, tal como la bromocriptina, que son útiles para tratar condiciones relacionadas con el metabolismo, tales como la diabetes de tipo 2.

La bromocriptina, especialmente la sal de mesilato de bromocriptina, es propensa a la descomposición por luz, calor y agua mediante oxidación e isomerización para formar bromocriptinina y otros subproductos, así como a la degradación química en entornos ácidos. La bromocriptina y el mesilato de bromocriptina son particularmente susceptibles a la degradación facilitada por el agua, particularmente a la degradación facilitada por el agua ácida, lo que limita la utilidad biológica de la bromocriptina.

La patente de EE.UU. 4,654,345 describe una formulación liofilizada de bromocriptina para administración oftálmica que proporciona formulaciones reconstituidas con estabilidad mejorada.

La patente de EE.UU. 5,066,495 describe un proceso para preparar formulaciones de bromocriptina con estabilidad mejorada por su inclusión en un excipiente o mediante la granulación separada de excipientes y la mezcla del granulado con una mezcla del principio activo y un excipiente con bajo contenido de humedad.

Las patentes de EE.UU. 5,344,832, 5,554,623 y 5,716,957 describen un método para modificar y regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa al administrar un agonista de la dopamina, por ejemplo, la bromocriptina, y/o un estimulador de la prolactina para restablecer la sincronización hormonal en los centros neuronales del

cerebro con el fin de controlar la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia.

Las patentes de EE.UU. 5,468,755, 5,756,513 y 5,866,584 tratan de un método para modificar y regular el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, en general para reducir la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, al administrar un agonista de la dopamina tal como la bromocriptina para inhibir la prolactina por un periodo limitante en un momento del día para restablecer la sincronización hormonal normal y controlar la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia.

La patente de EE.UU. 5,523,082 describe formulaciones liofilizadas de mesilato de bromocriptina para administración oftálmica que proporcionan soluciones con estabilidad mejorada de la bromocriptina en solución.

La patente de EE.UU. 5,679,685 trata de formulaciones de mesilato de bromocriptina de liberación acelerada para regular los niveles de prolactina que son anormales durante momentos particulares del día.

La patente de EE.UU. 5,814,638 trata de formulaciones liofilizadas de bromocriptina que contienen ciclodextrina con estabilidad mejorada.

Las patentes de EE.UU. 9,192,576; 8,613,947; y 8,431,155 describen formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina micronizado para uso oral.

US 2016/324848 A1 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden bromocriptina o mesilato de bromocriptina y excipientes útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como comprimidos sólidos que comprenden mesilato de bromocriptina y ácido esteárico.

US 2009/143390 A1 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden bromocriptina o mesilato de bromocriptina y excipientes que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos.

US 2017/020871 A1 describe un comprimido que comprende mesilato de bromocriptina micronizado y uno o más excipientes.

WO 2017/184875 A1 describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende citrato de bromocriptina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de la invención

El mesilato de bromocriptina no es estable bajo condiciones de calor elevado, de exposición a la luz o en medios acuosos, particularmente acuosos ácidos. Asimismo, la bromocriptina es muy poco soluble en medios acuosos. Esta circunstancia limita el periodo de validez del compuesto y, lo que es más importante, también limita su utilidad biológica, ya que los sistemas biológicos (por ejemplo, el plasma y las células) son en gran medida acuosos. Lo que se necesita es una formulación de bromocriptina que sea altamente soluble en agua (mucho más soluble en agua que el mesilato de bromocriptina) y al mismo tiempo estable en el medio acuoso (no lábil a la degradación facilitada por el agua). Dado que el agua destruye la bromocriptina, potenciar la estabilidad de la bromocriptina haciéndola más soluble en agua (es decir, accesible a ella) es muy contradictorio. La presente invención proporciona tal formulación única de bromocriptina.

Después de una experimentación sustancial con varios regímenes de dosificación, y contrariamente a la enseñanza general en la técnica de que las sales de mesilato confieren una mayor solubilidad en agua en relación con otras sales, incluido el citrato, se ha descubierto sorprendentemente que la bromocriptina formulada como sal de citrato (denominada citrato de bromocriptina) tiene una solubilidad en agua notablemente mayor que el mesilato de bromocriptina. Asimismo, el mesilato de bromocriptina o el citrato de bromocriptina en combinación con ciertos excipientes tiene la capacidad única de mejorar notablemente la estabilidad térmica (es decir, proteger contra la degradación térmica), la estabilidad acuosa/acuosa (es decir, proteger contra la degradación acuosa/acuosa de la bromocriptina) y la solubilidad acuosa/acuosa de la bromocriptina en comparación con la sal de mesilato de bromocriptina en su forma farmacéutica tradicional (ver la Tabla 1). Como resultado, en comparación con el mesilato de bromocriptina en su forma farmacéutica tradicional (ver la Tabla 1) el citrato de bromocriptina, particularmente en las formulaciones como se describen en la presente de excipientes que contienen un sacárido de cadena corta, ácido graso o triglicérido, y ácido cítrico, presenta un mejor periodo de validez (estabilidad de almacenamiento) en preparaciones farmacéuticas y adicionalmente proporciona perfiles de estabilidad a más largo plazo (es decir, mayor duración de la actividad adecuada del fármaco) en preparaciones farmacéuticas con respecto a la disolución de la bromocriptina, permitiendo un periodo de almacenamiento más largo entre la fabricación del fármaco y la administración del mismo, y/o condiciones de almacenamiento menos estrictas (por ejemplo, en términos de humedad o temperatura). Este atributo permite un proceso de fabricación más flexible (y, así, menos costoso).

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que comprende citrato de bromocriptina y un monosacárido o disacárido que no es lactosa, ácido cítrico y un

triglicérido.

En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₆. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₆. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₀. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₀. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos estearoilo o 12-hidroxiestearoilo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos estearoilo o 12-hidroxiestearoilo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido están saturados. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido están saturados.

La presente divulgación presenta asimismo, a título ilustrativo, formulaciones que comprenden además un excipiente. En algunos casos, el excipiente incluye un aceite vegetal hidrogenado. En algunos casos, el excipiente incluye aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de palmiste hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el excipiente incluye aceite de ricino hidrogenado. En algunos casos, el excipiente comprende KOLLIWAX® HCO.

En algunas instancias, el excipiente de triglicéridos está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 % (p/p) de la formulación.

En algunos casos, un excipiente es un sacárido particular (por ejemplo, un monosacárido o un disacárido, excluida la lactosa).

En algunos casos, el excipiente es extragranular.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) cuando se prepara en envases farmacéuticos estándar de plástico sellado y con desecante incluido es estable como en las realizaciones siguientes: En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales (degradante), como se determina por análisis de HPLC (por sus siglas en inglés) usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa (RH, por sus siglas en inglés) por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 5 °C y aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 5 °C y aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 6 semanas.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales (degradante), como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 5 °C y aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica

contiene no más de 8 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 5 °C y alrededor de 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.
- 10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 1 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 6 semanas.
- 15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 6 meses.
- 20 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que comprende bromocriptina micronizada en una cantidad que proporciona una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina por formulación farmacéutica; en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.
- 50 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.
- 55 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.
- 60 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.
- 65 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas como se describen anteriormente, la bromocriptina está micronizada.

En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene un Dv_{90} (por sus siglas en inglés) de aproximadamente 20 μm o menor.

5 En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene un Dv_{90} de aproximadamente 10 μm o menor.

En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene un Dv_{90} de aproximadamente 5 μm o menor.

En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene un Dv_{99} de aproximadamente 20 μm o menor.

10 En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene un Dv_{99} de aproximadamente 10 μm o menor.

En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene una distribución del tamaño de las partículas basada en el volumen, en donde no menos de 20 % de la bromocriptina tiene un tamaño de partícula menor a 1 μm .

15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP (por sus siglas en inglés) a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 80 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

20 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 90 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

25 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 95 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

30 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 90 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 20 minutos.

35 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde se ha liberado no más de aproximadamente 50 % de la bromocriptina a aproximadamente 7 minutos.

40 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde se ha liberado no más de aproximadamente 75 % de la bromocriptina a aproximadamente 10 minutos.

45 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil farmacocinético en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) después de la administración de las formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, seis formulaciones farmacéuticas que comprenden cada una 0,8 mg de bromocriptina de dosis) a sujetos adultos entre aproximadamente 30 y 60 minutos cuando las formulaciones farmacéuticas se administran bajo condiciones de ayuno.

50 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica proporciona un perfil farmacocinético que comprende a) una $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos después de la administración de la forma de dosificación parenteral; y b) una concentración plasmática del fármaco de al menos 50 % de la $C_{\text{máx}}$ por un periodo de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos después de la $T_{\text{máx}}$ cuando dicha forma de dosificación se administra por vía parenteral

55 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende ácido cítrico como excipiente. En algunas modalidades, el ácido cítrico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 7 % en peso.

60 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un desintegrante. En algunas realizaciones, el desintegrante está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso.

65 En algunas realizaciones, la bromocriptina está presente en una cantidad que proporciona una dosis de aproximadamente 0,8 mg de bromocriptina por formulación farmacéutica.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un triglicérido o diglicérido o un fosfolípido, incluida la fosfatidilcolina.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un sacárido de cadena corta exclusivo de la lactosa.

En algunas realizaciones el sacárido de cadena corta comprende manitol

- 10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende el ácido graso ácido esteárico. La presente divulgación también presenta con fines ilustrativos un método para la fabricación de una formulación farmacéutica de bromocriptina que comprende mezclar la bromocriptina con excipientes para formar una mezcla, en donde la bromocriptina está distribuida de manera sustancialmente uniforme en la mezcla, y comprimir la mezcla para formar una formulación farmacéutica.

- 15 En algunos casos, el método incluye procesar la bromocriptina para reducir el tamaño medio de partícula de la bromocriptina para proporcionar bromocriptina que tenga un Dv_{90} de aproximadamente 20 μm o menos antes del mezclado.

- 20 En algunos casos, el método incluye determinar que la bromocriptina tiene una distribución de tamaño de partícula equivalente a una distribución de tamaño de partícula basada en volumen con un Dv_{90} de aproximadamente 20 μm o menos antes del mezclado, de modo tal que la bromocriptina que se mezcla tiene una distribución de tamaño de partícula determinada.

- 25 En algunos casos, la bromocriptina puede tener un tamaño de partícula de 0,1 a 100 μm de diámetro.

La presente divulgación también presenta a título ilustrativo una formulación farmacéutica preparada de acuerdo con tales métodos.

- 30 La presente divulgación también presenta a título ilustrativo un método para tratar trastornos metabólicos, incluida la T2DM (por sus siglas en inglés), en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método incluye administrar al sujeto una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o cápsula que contiene citrato de bromocriptina, un sacárido de cadena corta tal como manitol y ácido esteárico.

- 35 En otro caso, el método puede incluir la administración oral y/o parenteral al sujeto de la forma de dosificación sólida que contiene citrato de bromocriptina, un sacárido de cadena corta tal como manitol y ácido esteárico. La formulación también puede contener ácido cítrico.

- 40 Cualquiera de los métodos como se describen anteriormente puede incluir la administración de aproximadamente 0,05 μg a aproximadamente 0,5 mg/kg al día de citrato de bromocriptina al sujeto.

Las formulaciones orales generalmente contienen 30-60 % en peso de un sacárido de cadena corta, mientras que las parenterales (sublinguales) contienen 60-90 % en peso de un sacárido de cadena corta.

- 45 Cualquiera de los métodos como se describen anteriormente puede incluir además el tratamiento del sujeto con uno o más regímenes terapéuticos adicionales. Los regímenes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, la administración de uno o más agonistas del receptor D_1 de la dopamina, antagonistas adrenérgicos alfa-1, agonistas adrenérgicos alfa-2, inhibidores serotoninérgicos y/o agonistas $5HT_{1b}$ de la serotonina. Alternativa o adicionalmente, los regímenes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, la administración de uno o más agentes de acción periférica.

- 50 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación que contiene citrato de bromocriptina micronizado, un sacárido de cadena corta tal como manitol, un triglicérido y ácido cítrico como excipiente.

- 55 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación que contiene entre 0,1-10 % de citrato de bromocriptina, 0,1-10 % de ácido cítrico, 30-90 % de sacárido de cadena corta que no es lactosa, y 0,2-10 % de triglicéridos.

- 60 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación que contiene entre 0,1-10 % de citrato de bromocriptina, 0,1-10 % de ácido cítrico, 60-90 % de sacárido de cadena corta que no es lactosa, y 0,2-10 % de triglicéridos.

- 65 En otra realización, la presente divulgación proporciona una formulación que contiene (en peso) entre 0,1-8 % de citrato de bromocriptina, 0,5-8 % de ácido cítrico, 65-90 % de sacárido de cadena corta que no es lactosa, y 0,2-5 % de triglicéridos.

En una realización preferida, la presente divulgación proporciona una formulación que contiene (en peso) 0,1-5 % de citrato de bromocriptina, 0,5-5 % de ácido cítrico, 70-90 % de sacárido de cadena corta que no es lactosa, y 0,2-3,0 % de triglicéridos.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos, incluida la T2DM, en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o cápsula que contiene citrato de bromocriptina (micronizado), un sacárido de cadena corta tal como manitol, un triglicérido y ácido cítrico.

10 En otra realización de la formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos, el tratamiento puede incluir la administración oral y/o parenteral al sujeto de la forma de dosificación sólida que contiene citrato de bromocriptina, un sacárido de cadena corta tal como manitol y un triglicérido. La formulación también puede contener ácido cítrico.

15 El término "administración parenteral" se define en la presente para referirse a una forma de administración o dosificación que proporciona la absorción de una cantidad sustancial del fármaco a través de una mucosa distinta de la gástrica y/o intestinal del tracto gastrointestinal.

20 Cualquiera de las realizaciones como se describen anteriormente de la formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos puede incluir la administración de aproximadamente 0,05 μg a aproximadamente 0,5 mg/kg al día de citrato de bromocriptina al sujeto.

En una realización, la presente divulgación proporciona las formulaciones farmacéuticas como se usa en la presente para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes de tipo 2.

25 Los dos aspectos siguientes son aspectos de referencia y se incluyen únicamente a título ilustrativo.

30 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o mejora de trastornos metabólicos tales como el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2 o elementos clave de trastornos metabólicos que comprende fabricar una o más formulaciones farmacéuticas de bromocriptina de acuerdo con los métodos de fabricación divulgados en la presente y administrar la una o más de las formulaciones farmacéuticas al paciente o proporcionar una o más de las formulaciones farmacéuticas al paciente para su administración.

35 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno metabólico o un elemento clave del mismo mediante la administración de las formulaciones de bromocriptina como se describen en la presente dentro de las 4 horas de despertarse por la mañana o de modo tal que se produzca un pico diario de actividad agonista de la dopamina en el organismo dentro de las 4 horas de despertarse por la mañana aproximadamente.

40 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. De la descripción y los dibujos, así como de las reivindicaciones, se desprenderán otros atributos, objetos y ventajas.

45 Descripción de los dibujos

Las siguientes Figuras 1A, 1B, 1C, 2 y 3 se incluyen únicamente a título ilustrativo.

50 La Figura 1A muestra una gráfica de las impurezas totales de sustancias relacionadas medida para formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes al inicio de un experimento para medir la estabilidad del producto ($T = 0$) y después de su almacenamiento a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ RH de por 1, 2 o 3 meses.

55 La Figura 1B muestra una gráfica de las impurezas totales de sustancias relacionadas medida para formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes al inicio de un experimento para medir la estabilidad del producto ($T = 0$) y después de su almacenamiento a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $65 \pm 5\%$ de RH por 3 meses.

60 La Figura 1C muestra una gráfica de las impurezas totales de sustancias relacionadas medida para formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes al inicio de un experimento para medir la estabilidad del producto ($T = 0$) y después de su almacenamiento a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de RH por 3 meses.

65 La Figura 2 muestra una gráfica del efecto de diversos aditivos sobre la degradación de la bromocriptina (evaluada mediante la formación de la reacción de oscurecimiento) en función del tiempo de exposición a un medio acuoso calentado.

La Figura 3 muestra un cromatograma típico de una solución en blanco, una solución de mesilato de bromocriptina de referencia que contiene 0,112 mg/mL de mesilato de bromocriptina y una solución de muestra preparada a partir de formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina.

5 Descripción detallada

“Alrededor” o “aproximadamente”, como se usa en la presente, significa aproximadamente, por ejemplo, más o menos aproximadamente el diez por ciento del valor indicado.

10 “Partícula”, como se usa en la presente, se refiere a una unidad física agregada de un compuesto (por ejemplo, mesilato de bromocriptina o una sal diferente de bromocriptina, por ejemplo, citrato de bromocriptina), es decir, un trozo o un grano.

15 “Tamaño de partícula”, como se usa en la presente, se refiere a la dimensión lineal promedio de una partícula de un compuesto, por ejemplo, el diámetro de una partícula esférica de un compuesto.

“Micronización”, como se usa en la presente, se refiere a un proceso de reducción del tamaño medio de las partículas de un material sólido, típicamente para proporcionar partículas con un tamaño de unos pocos micrómetros.

20 “Micronizado”, como se usa en la presente, se refiere a un material que ha sido sometido a micronización.

“Sacárido de cadena corta” como se usa en la presente se refiere a monosacáridos o disacáridos, (excluyendo la lactosa) incluyendo, pero no limitado a, manitol, xilitol, dextrosa, maltosa, sacarosa, galactosa, fructosa y sorbitol.

25 El término “forma de dosificación oral” se refiere a una forma de dosificación de fármacos que proporciona la absorción de una cantidad sustancial del fármaco a través de la mucosa gástrica y/o intestinal del tracto gastrointestinal.

30 El término “formulación farmacéutica” se refiere a una forma de dosificación oral que comprende una mezcla de sustancias activas y excipientes, usualmente en forma de polvo, prensado o compactado a partir de un polvo en una dosis sólida.

35 “Distribución del tamaño de las partículas”, como se usa en la presente, se refiere a las proporciones relativas de partículas de un compuesto, tal como mesilato de bromocriptina o una sal diferente de bromocriptina, por ejemplo, citrato de bromocriptina, que tienen un tamaño de partícula determinado. Mientras que el tamaño de partícula de un objeto esférico se puede definir inequívoca y cuantitativamente por su diámetro, las partículas que comprenden un principio farmacéutico activo, tal como el mesilato de bromocriptina, por ejemplo, pueden ser no esféricas y de forma irregular. Existen varios métodos por los cuales los expertos en la técnica miden y expresan el tamaño de partículas no esféricas e irregulares, tales como la medición del tamaño de tales partículas usando difracción láser y la expresión del tamaño de tales partículas basada en la sustitución de una partícula dada por una esfera imaginaria que tiene una de las propiedades de la partícula. Tales propiedades se pueden seleccionar, por ejemplo, pero no se limitan a, el diámetro de una esfera imaginaria que tenga el mismo volumen que la partícula que se mide (tamaño de partícula basado en el volumen), el diámetro de una esfera imaginaria que tenga el mismo peso que la partícula que se mide (tamaño de partícula basado en el peso) y el diámetro de una esfera imaginaria que tenga la misma superficie que la partícula que se mide (tamaño de partícula basado en el área). Los expertos en la técnica están familiarizados con tales métodos y con la forma en que se expresan los resultados de tales métodos, y tales métodos se pueden aplicar a las realizaciones divulgadas en la presente sin experimentación indebida. La distribución del tamaño de las partículas se puede representar, por ejemplo, gráficamente como una gráfica. Un tipo común de gráfica es la gráfica de tamaño inferior acumulativo, que representa la fracción (por ejemplo, en número, volumen o masa) de partículas que son más pequeñas que el tamaño de partícula establecido.

Los parámetros Dv10, Dv50, Dv90 y Dv99 representan el tamaño de partícula en los puntos de 10 %, 50 %, 90 % y 99 % de la distribución granulométrica de volumen acumulado por debajo del tamaño. Así, una “Dv10” para un material representa un tamaño de partícula en donde 10 % del volumen del material consiste en partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor de Dv10 o menor. Un “Dv50” para un material representa un tamaño de partícula en donde 50 % del volumen del material consiste en partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor Dv50 o menor. Un “Dv90” para un material representa un tamaño de partícula en donde 90 % del volumen del material consiste en partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor Dv90 o menor. Un “Dv99” para un material representa un tamaño de partícula en donde 99 % del volumen del material consiste en partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor Dv99 o menor.

65 El término “extensión” como se usa en la presente significa una medida del ancho de la distribución de tamaños de partícula dados de un compuesto dado que comprende una realización divulgada en la presente. En particular, la amplitud de una realización dada se puede obtener midiendo el tamaño de las partículas de un compuesto dado usando un método de distribución del tamaño de las partículas basado en el volumen y aplicando la fórmula

siguiente, en donde Dv_{90} , Dv_{10} y Dv_{50} son como se han definido anteriormente:

$$\text{Extensión} = \frac{Dv_{90} - Dv_{10}}{Dv_{50}}$$

- 5 El término "ácido graso", como se usa en la presente, es un ácido carboxílico con una cadena alifática larga (cola) que contiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 26 átomos de carbono. Un ácido graso "insaturado" es un ácido graso que contiene al menos un doble enlace C=C entre los átomos de carbono de la cadena alifática del ácido graso. Un ácido graso "saturado" es un ácido graso que carece de dobles enlaces C=C entre los átomos de carbono de la cadena alifática.
- 10 Un "triglicérido" es un éster formalmente derivado de glicerol y tres ácidos grasos, es decir, un triacilglicérido en donde los grupos acilo son ácidos grasos derivados.
- 15 Los términos "tratamiento" o "tratado", como se usan en la presente, se refieren al tratamiento de una enfermedad o condición médica (como la diabetes de tipo 2) en un paciente, como un mamífero (particularmente un humano), que comprende la mejora de la enfermedad o condición médica, es decir, la eliminación o regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente, la supresión de la enfermedad o condición médica, es decir, la ralentización o detención del desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente, o el alivio de los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.
- 20 La presente divulgación describe formulaciones mejoradas de bromocriptina para su uso en la mejora del control glucémico y el tratamiento de la diabetes de tipo 2, métodos de fabricación para preparar tales formulaciones, así como las formulaciones para su uso. Las formulaciones pueden contener bromocriptina (por ejemplo, citrato de bromocriptina) en una cantidad que proporcione una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg, por ejemplo,
- 25 aproximadamente 0,8 mg, de bromocriptina. La bromocriptina puede estar presente en las formulaciones como único principio farmacéutico activo. Las formulaciones de bromocriptina pueden ser una forma de dosificación oral, por ejemplo, formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, un comprimido). La bromocriptina se puede distribuir de forma sustancialmente uniforme en las formulaciones farmacéuticas.
- 30 El citrato de bromocriptina se puede preparar directamente a partir de la base libre de bromocriptina o a partir de la sal de mesilato de bromocriptina después de la desalinización a la base libre de bromocriptina. El mesilato de bromocriptina, así como la base libre, está disponible comercialmente en varias fuentes (por ejemplo, Sigma Aldrich y Euticals). A diferencia del mesilato, el citrato de bromocriptina no es un agente alquilante y, por lo tanto, es más seguro para la administración parenteral (por ejemplo, sublingual) a largo plazo. La desalinización del mesilato de bromocriptina para generar la base libre de bromocriptina se puede realizar por cualquiera de las diversas técnicas de desalinización conocidas. Dichas técnicas son generalmente conocidas en la técnica e incluyen la desalinización, por ejemplo, por filtración en gel (por ejemplo, columna de filtración Sephadex (gel de dextrano reticulado)), diálisis, purificación en columna de intercambio iónico (que efectúa la eliminación del mesilato al unirse a la columna cargada), y/o diafiltración o ultrafiltración (uso de membranas permeables para separar moléculas basadas en el tamaño). El disolvente para el proceso de desalinización puede ser una variedad de disolventes orgánicos y/o combinaciones de disolventes, tales como, por ejemplo, metanol, etanol y/o cloroformo. Además, el proceso de desalinización puede emplear adicionalmente la separación de fases entre las fases acuosa y orgánica del disolvente, con la sal aislada en la fase acuosa y la bromocriptina aislada en la fase orgánica. Adicionalmente, la base libre de bromocriptina se puede generar a partir de la sal de mesilato por la extracción del mesilato de bromocriptina al disolver el mesilato de bromocriptina en un disolvente orgánico (no miscible con agua) que forma una bicapa al añadir una solución acuosa de un pH en el que el mesilato migra a la fase acuosa mientras que la bromocriptina permanece en la fase orgánica. La bromocriptina base libre se puede lavar subsecuentemente con separaciones orgánicas/acuosas repetidas y secar hasta alcanzar la pureza.
- 45 El ácido cítrico es un compuesto tribásico con valores de pKa de 3,13, 4,76 y 6,40. Como tal, el citrato de bromocriptina como se describe en la presente puede ser de las formas mono-, di- o tricitrato o combinaciones de las mismas. Partiendo de la base libre de bromocriptina, la preparación de la sal de citrato se puede realizar por cualquiera de los siguientes métodos generales.
- 50 *Método 1:* El ácido cítrico (aproximadamente 1-3 gramos) se disuelve en etanol absoluto (es decir, aproximadamente 100 %) a temperatura ambiente en un recipiente de reacción, al que posteriormente se añade una solución etanólica de bromocriptina (aproximadamente 2-10 gramos) en una cantidad equimolar al ácido cítrico. El ácido cítrico también puede estar presente en exceso de la base libre de bromocriptina. La solución resultante se agita por algún tiempo, por ejemplo, de 2 a 24 horas a temperatura ambiente y posteriormente se evapora al vacío, por ejemplo, en un evaporador rotativo. El producto semisólido o sólido resultante se disuelve posteriormente en, por ejemplo, una mezcla de tipo etanol, por ejemplo, etanol puro o una mezcla de acetona y etanol (por ejemplo, una mezcla 50:50) y posteriormente se seca al vacío. Se pueden usar otras mezclas (por ejemplo, otros sistemas disolventes orgánicos, como metanol) y/u otras relaciones de mezcla (por ejemplo, una mezcla 5:95, 10:90, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 60:40, 70:30, 75:25, 80:20, 90:10 o 95:5). El precipitado resultante

es citrato de bromocriptina.

Método 2: El ácido cítrico (aproximadamente 1-3 gramos) se disuelve en metanol. La bromocriptina (aproximadamente 2-10 gramos) también se disuelve en metanol y posteriormente se añade directamente a la solución de ácido cítrico citrato en una cantidad equimolar al ácido cítrico. El ácido cítrico también puede estar presente en exceso de la base libre de bromocriptina. Las dos soluciones se mezclan posteriormente, se agitan (aproximadamente 2-24 horas a temperatura ambiente) y se evaporan hasta sequedad (por ejemplo, al vacío, usando un evaporador rotativo). El residuo resultante es el citrato de bromocriptina.

Método 3: El ácido cítrico (aproximadamente 1-3 gramos) se disuelve en butanol y posteriormente se añade a esta solución bromocriptina (aproximadamente 2-10 gramos) disuelta en butanol en una cantidad equimolar al ácido cítrico (el ácido cítrico también puede estar presente en exceso de la base libre de bromocriptina) y se agita a temperatura ambiente por aproximadamente 2-24 horas. El disolvente se elimina al vacío; el precipitado resultante es citrato de bromocriptina. El precipitado aislado se puede volver a disolver en butanol y agua para crear un sistema bifásico. Las fases se separan y la fase orgánica se evapora hasta sequedad para obtener citrato de bromocriptina purificado.

Método 4: El ácido cítrico (aproximadamente 1-3 gramos) se disuelve en un disolvente de agua/etanol, al que se añade una solución de agua/etanol que contiene bromocriptina (aproximadamente 2-10 gramos) en una cantidad equimolar al ácido cítrico. El ácido cítrico también puede estar presente en exceso de la base libre de bromocriptina. Se pueden usar diversas soluciones orgánicas que contienen bromocriptina. Por ejemplo, la bromocriptina se puede disolver en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, metanol, propanol o butanol. La solución resultante se agita a temperatura ambiente por aproximadamente 2-24 horas; posteriormente, la solución se evapora hasta sequedad. El sólido seco se puede lavar con metanol y volver a precipitar por evaporación hasta sequedad. El residuo resultante es el citrato de bromocriptina.

Método 5: Se disuelve ácido cítrico (aproximadamente 1-3 gramos) en cualquier disolvente orgánico o disolvente acuoso/orgánico en el que la bromocriptina sea soluble. La bromocriptina (aproximadamente 2-10 gramos) se disuelve en el mismo disolvente orgánico o disolvente acuoso/orgánico que el ácido cítrico o en un disolvente que sea miscible con el disolvente usado para disolver el ácido cítrico, y posteriormente se añade y se mezcla con el ácido cítrico/solución orgánica en una cantidad equimolar al ácido cítrico. El ácido cítrico también puede estar presente en exceso de la base libre de bromocriptina. La solución resultante se agita a temperatura ambiente por aproximadamente 2-24 horas. La solución se evapora hasta sequedad para obtener citrato de bromocriptina.

En cada uno de los ejemplos anteriores se usa preferiblemente la solución de ácido cítrico y la de bromocriptina cerca de su punto de saturación). Se pueden introducir una o más modificaciones químicas generalmente conocidas en la técnica en los métodos como se describen anteriormente para potenciar u optimizar la pureza y/o el rendimiento del citrato de bromocriptina. Por ejemplo, el pH de las soluciones de bromocriptina y ácido cítrico se puede ajustar para optimizar la formación del citrato de bromocriptina. Como ejemplos adicionales no limitantes, se pueden usar uno o más disolventes orgánicos (por ejemplo, metanol, propanol o butanol) para disolver, resuspender y/o reprecipitar ácido cítrico, bromocriptina y/o citrato de bromocriptina. El pKa de la bromocriptina y del ácido cítrico se puede ajustar, por ejemplo, al cambiar el disolvente usado para preparar las soluciones de ácido cítrico o de bromocriptina. Las formas básicas del ácido cítrico también se pueden emplear en estos métodos (por ejemplo, citrato de sodio), aunque se prefiere la forma de ácido cítrico. Uno o más pasos de cualquiera de los métodos como se describen anteriormente se pueden llevar a cabo a una temperatura o pH diferentes (es decir, más bajos o más altos); alternativa o adicionalmente, la temperatura puede variar con el tiempo durante uno o más pasos. El producto final (es decir, citrato de bromocriptina) se puede volver a precipitar para reducir y/o eliminar cualquier impureza (tal como, por ejemplo, base libre de bromocriptina o ácido cítrico no asociado/no unido o agua). En cada método, el producto se puede "limpiar" (por ejemplo, usando una o más de las técnicas como se describen anteriormente, por ejemplo, disolución, resuspensión y/o reprecipitación) para eliminar la bromocriptina o el citrato que no hayan reaccionado. El agua se puede eliminar por destilación fraccionada u otras técnicas estándar de deshidratación conocidas por los expertos en la técnica.

Además, el citrato de bromocriptina proporcionará preparaciones farmacéuticas con una absorción más eficiente a través de las membranas celulares biológicas en relación con el mesilato de bromocriptina. Además, debido a la resistencia inesperadamente mejorada del citrato de bromocriptina al calor y al agua (por ejemplo, en un entorno fisiológico) y a su solubilidad acuosa simultáneamente aumentada (un fenómeno no previsto en la técnica) en relación con el mesilato de bromocriptina, las dosificaciones mínimas y preferidas del citrato de bromocriptina para el tratamiento de vertebrados son menores a las dosificaciones mínimas y preferidas del mesilato de bromocriptina para un efecto terapéutico y una duración del tratamiento equivalentes. En conjunto, las ventajas imprevistas del citrato de bromocriptina proporcionan una mejora sustancial sobre el uso del mesilato de bromocriptina en las preparaciones farmacéuticas comerciales actuales de bromocriptina (por ejemplo, CYCLOSET® o PARLODEL®), proporcionando un compuesto más estable, más eficiente y más compatible biológicamente, con efectos más predecibles y reproducibles, para preparaciones farmacéuticas de bromocriptina para el tratamiento de cualquiera de una variedad de trastornos médicos incluyendo prediabetes, obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia y diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). Las propiedades potenciadas de los

preparaciones farmacéuticas de citrato de bromocriptina no se pueden imitar por la mera adición de citrato a los preparaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina. Debido a su mayor solubilidad en agua, el citrato de bromocriptina mostrará una mayor absorción *in vivo* en comparación con el mesilato de bromocriptina.

El citrato de bromocriptina se puede administrar, con o sin un agonista del receptor D₁ de la dopamina, tales como SKF-38393, SKF-82958 o SKF-82957, para tratar uno o más de los trastornos metabólicos asociados a la MS (por sus siglas en inglés), incluyendo, por ejemplo, T2DM, hipertensión, hipertrigliceridemia, un estado proinflamatorio, resistencia a la insulina, hígado graso, NASH (por sus siglas en inglés), CVD (por sus siglas en inglés), y/u obesidad; el citrato de bromocriptina se puede administrar opcionalmente junto con uno o más de un antagonista adrenérgico alfa-1, un agonista adrenérgico alfa-2, o un inhibidor serotoninérgico, opcionalmente en combinación con un agonista de la serotonina 5HT_{1b}. Los ejemplos de tales agentes son conocidos en la técnica y se divulgan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 5,877,183. Además, el citrato de bromocriptina se puede administrar opcionalmente junto con diversos agentes de acción periférica, por ejemplo, inhibidores de la HMGCoA reductasa (por sus siglas en inglés), antihipertensivos, agentes antidiabéticos, incluidos, por ejemplo, secretagogos de insulina postprandial o la propia insulina, agentes antiinflamatorios y agentes anticoagulantes. Los ejemplos de tales agentes son conocidos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en la publicación de la solicitud internacional No. WO 2009/091576 A2.

El citrato de bromocriptina se administra al vertebrado, animal o humano, preferiblemente por vía oral o sublingual, opcionalmente parenteral, para el tratamiento de uno o más síntomas deseables de cambio, por ejemplo, obesidad o hiperglucemia.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención deben incluir una cantidad del compuesto o compuestos de la invención efectiva para el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos tales como, pero no se limitados a, T2DM, obesidad, prediabetes, síndrome metabólico, riesgo cardiometabólico, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, y biomarcadores de enfermedad vascular inminente. La dosificación efectiva dependerá de la gravedad de las enfermedades y de la actividad del(los) compuesto(s) particular(es) empleado(s), y así está dentro de la habilidad ordinaria de la técnica determinar para cualquier mamífero hospedero particular u otro organismo hospedero. Las dosificaciones adecuadas de citrato de bromocriptina para un vertebrado (por ejemplo, un humano) pueden estar, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 0,05 µg a aproximadamente 0,5 mg por kg de peso corporal (BW, por sus siglas en inglés), opcionalmente en el rango de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 0,3 mg por kg de peso corporal o, en una realización preferida, de aproximadamente 2 µg a 0,1 mg/kg de peso corporal por día. Una forma de dosificación farmacéutica adecuada que contiene citrato de bromocriptina puede tener un peso total, por ejemplo, (incluidos los excipientes) de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 2000 mg.

En cada uno de los ejemplos anteriores es preferible usar las soluciones de ácido cítrico y bromocriptina cerca de su punto de saturación. Se pueden introducir una o más modificaciones químicas generalmente conocidas en la técnica en los métodos como se describen anteriormente para potenciar u optimizar la pureza y/o el rendimiento del citrato de bromocriptina. Por ejemplo, el pH de las soluciones de bromocriptina y ácido cítrico se puede ajustar para optimizar la formación del citrato de bromocriptina. Como ejemplos adicionales no limitantes, se pueden usar uno o más disolventes orgánicos (por ejemplo, metanol, propanol o butanol) para disolver, resuspender y/o reprecipitar ácido cítrico, bromocriptina y/o citrato de bromocriptina. El pKa de la bromocriptina y del ácido cítrico se puede ajustar, por ejemplo, al cambiar el disolvente usado para preparar las soluciones de ácido cítrico o de bromocriptina. Las formas básicas del ácido cítrico también se pueden emplear en estos métodos (por ejemplo, citrato de sodio), aunque se prefiere la forma de ácido cítrico. Uno o más pasos de cualquiera de los métodos como se describen anteriormente se pueden llevar a cabo a una temperatura o pH diferentes (es decir, más bajos o más altos); alternativa o adicionalmente, la temperatura puede variar con el tiempo durante uno o más pasos. El producto final (es decir, citrato de bromocriptina) se puede volver a precipitar para reducir y/o eliminar cualquier impureza (tal como, por ejemplo, base libre de bromocriptina o ácido cítrico no asociado/no unido o agua). En cada método, el producto se puede "limpiar" (por ejemplo, usando una o más de las técnicas como se describen anteriormente, por ejemplo, disolución, resuspensión y/o reprecipitación) para eliminar la bromocriptina o el citrato que no hayan reaccionado. El agua se puede eliminar por destilación fraccionada u otras técnicas estándar de deshidratación conocidas por los expertos en la técnica.

Además, el citrato de bromocriptina proporciona preparaciones farmacéuticas con una solubilidad en agua mucho mayor (aproximadamente 7 veces mayor) de lo que cabría esperar contra el mesilato de bromocriptina y, por lo tanto, también una absorción más eficiente a través de las membranas celulares biológicas en relación con el mesilato de bromocriptina. Además, debido a la resistencia inesperadamente mejorada del citrato de bromocriptina a la degradación por el agua (por ejemplo, en un entorno fisiológico) y a su solubilidad acuosa simultáneamente aumentada (un fenómeno no previsto en la técnica) en relación con el mesilato de bromocriptina, las dosificaciones mínimas y preferidas del citrato de bromocriptina para el tratamiento de vertebrados son menores a las dosificaciones mínimas y preferidas del mesilato de bromocriptina para un efecto terapéutico y una duración del tratamiento equivalentes. En conjunto, las ventajas imprevistas del citrato de bromocriptina proporcionan una mejora sustancial sobre el uso del mesilato de bromocriptina en los preparaciones farmacéuticas comerciales.

actuales de bromocriptina (por ejemplo, CYCLOSET® o PARLODEL®), proporcionando un compuesto más estable, más eficiente y biológicamente más compatible y útil, con efectos más predecibles y reproducibles, para preparaciones farmacéuticas de bromocriptina para el tratamiento de cualquiera de una variedad de trastornos médicos, incluyendo prediabetes, obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). Debido a su mayor solubilidad en agua, el citrato de bromocriptina muestra una mayor absorción *in vivo* en comparación con el mesilato de bromocriptina. Las propiedades físicas y biológicas potenciadas de los preparaciones farmacéuticas de citrato de bromocriptina no se pueden imitar por la mera adición de citrato a los preparaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina. Asimismo, la incorporación de citrato de bromocriptina en una formulación farmacéutica que contiene compuestos ácidos, tales como ácido graso combinado con ácido cítrico, potencia la estabilidad de la bromocriptina, lo cual es inesperado y contrario a la intuición, ya que la estabilidad de la bromocriptina se ve dificultada en un entorno ácido. La sustitución del estearato de magnesio por ácido esteárico potencia sorprendentemente la estabilidad de la molécula de bromocriptina, especialmente en presencia del ácido cítrico. Esta estabilidad se potencia aún más por la eliminación o exclusión de la lactosa y su sustitución por manitol. Adicionalmente, la estabilidad del citrato de bromocriptina se puede potenciar aún más con la presencia de triglicéridos en la formulación sin alterar su solubilidad en agua. Esto es sorprendente ya que los lubricantes tales como el triglicérido no tienen un uso conocido para potenciar la estabilidad de la bromocriptina y se sabe que son hidrofóbicos y no hidrofílicos. La formulación resultante de (i) citrato de bromocriptina, (ii) un sacárido de cadena corta que no es lactosa tal como el manitol, (iii) un triglicérido, y (iv) ácido cítrico resulta en una formulación de bromocriptina única e inesperada que es a la vez altamente soluble en agua, circunstancia que no ocurre con la bromocriptina o el mesilato de bromocriptina, y a la vez estable en agua, un medio que normalmente destruye la bromocriptina y el mesilato de bromocriptina, y tal se consigue en parte al añadir ciertos excipientes ácidos junto con otros ciertos excipientes y una sal particular de bromocriptina.

El citrato de bromocriptina se puede administrar, con o sin un agonista del receptor D₁ de la dopamina, tales como SKF-38393, SKF-82958 o SKF-82957, para tratar uno o más de los trastornos metabólicos asociados a la MS, incluyendo, por ejemplo, T2DM, hipertensión, hipertrigliceridemia, un estado proinflamatorio, resistencia a la insulina, hígado graso, NASH, CVD, y/u obesidad. Además, el citrato de bromocriptina se puede administrar opcionalmente junto con uno o más agentes que aumenten la actividad neuronal dopaminérgica central o disminuyan la actividad neuronal noradrenérgica central. Los ejemplos de tales agentes son conocidos en la técnica y se divulgan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nos. 5,877,183 y 9,655,865.

Además, el citrato de bromocriptina se puede administrar opcionalmente junto con diversos agentes de acción periférica, por ejemplo, inhibidores de la HMGCoA reductasa, antihipertensivos, agentes antidiabéticos, incluidos, por ejemplo, secretagogos de insulina postprandial o la propia insulina, agentes antiinflamatorios y agentes anticoagulantes. Los ejemplos de tales agentes son conocidos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en la publicación de la solicitud internacional No. WO 2009/091576 A2.

El citrato de bromocriptina se administra al animal vertebrado o al humano, preferiblemente por vía oral o sublingual, opcionalmente parenteral, para el tratamiento de uno o más síntomas deseables de cambio, por ejemplo, obesidad o hiperglucemia.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención deben incluir una cantidad del compuesto o compuestos de la invención efectiva para el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos tales como, pero no limitados a, T2DM, obesidad, prediabetes, síndrome metabólico, riesgo cardiometabólico, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, esteatosis hepática, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, y biomarcadores de enfermedad vascular inminente, y elementos clave de la misma tales como arteriosclerosis arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, norepinefrina plasmática elevada, factores inflamatorios cardiovasculares elevados, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia hiperlipidemia e hipertensión o tensión arterial elevada, aumento de los niveles plasmáticos postprandiales de triglicéridos o ácidos grasos libres, aumento del estrés oxidativo celular o de sus indicadores plasmáticos, aumento del estado hipercoagulativo circulante, enfermedad renal, incluida la insuficiencia renal. La dosificación efectiva dependerá de la gravedad de las enfermedades y de la actividad del(los) compuesto(s) particular(es) empleado(s), y así está dentro de la habilidad ordinaria de la técnica determinar para cualquier mamífero hospedero particular u otro organismo hospedero. Las dosificaciones adecuadas de citrato de bromocriptina para un vertebrado (por ejemplo, un humano) pueden estar, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 0,05 µg a aproximadamente 0,5 mg por kg de peso corporal (BW), opcionalmente en el rango de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 0,3 mg por kg de peso corporal o, en una realización preferida, de aproximadamente 2 µg a 0,2 mg/kg de peso corporal por día. Una forma de dosificación farmacéutica adecuada que contiene citrato de bromocriptina puede tener un peso total, por ejemplo, (incluidos los excipientes) de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 2000 mg.

La presente divulgación describe que en la preparación de formulaciones de bromocriptina para su uso en la mejora del control glucémico y el tratamiento de la diabetes tipo 2, se ha descubierto que incluir ciertos excipientes en las formulaciones puede mejorar la estabilidad de la bromocriptina. Por lo tanto, la presente divulgación describe

formulaciones farmacéuticas de bromocriptina con estabilidad mejorada y formulaciones farmacéuticas de bromocriptina que incluyen excipientes que mejoran la estabilidad de la bromocriptina en la formulación.

Las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina se fabrican para tener un contenido uniforme, de modo tal que la bromocriptina se distribuye de manera uniforme dentro de una mezcla de ingredientes que se comprime para formar formulaciones farmacéuticas, y cada formulación farmacéutica contiene sustancialmente la misma cantidad de bromocriptina y, como resultado, proporciona sustancialmente la misma dosis de bromocriptina al paciente. Esta propiedad es deseable para que las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina proporcionen una eficacia constante, asegurando que cada formulación farmacéutica proporcione una cantidad eficaz de bromocriptina, pero que tampoco proporcione una dosis demasiado alta de bromocriptina que pueda llevar a efectos secundarios.

El modo de acción involucrado en el uso de la bromocriptina para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes de tipo 2 plantea retos al momento de desarrollar y fabricar formulaciones adecuadas para este fin. Muchos fármacos funcionan mejor cuando la acción farmacológica del fármaco (por ejemplo, el bloqueo de un receptor o la inhibición de una enzima) se mantiene durante todo el periodo de tratamiento. Sin estar limitados por la teoría, los resultados de los estudios preclínicos sugieren que la administración diaria de bromocriptina por la mañana en el momento adecuado normaliza las actividades aberrantes de los neurotransmisores hipotalámicos que inducen, potencian y mantienen el estado de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

Así, se cree que una formulación de bromocriptina fabricada para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes de tipo 2 debe proporcionar una liberación consistente, rápida y sustancialmente completa de la bromocriptina de la formulación para proporcionar el perfil farmacocinético óptimo para tratar la diabetes. Por ejemplo, sin estar limitados por la teoría, se entiende que la bromocriptina para mejorar el control glucémico se debe formular en una formulación farmacéutica que proporcione una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina y que libere al menos 80 %, o preferiblemente al menos 90 %, de la bromocriptina en aproximadamente 30 minutos. La liberación del fármaco se puede medir, por ejemplo, usando los métodos y aparatos como se describen en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Capítulo General 711, Disolución, 34ª Edición, 2011. Un método adecuado para medir la liberación de bromocriptina a partir de las formulaciones farmacéuticas como se describen en la presente divulgación puede usar el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N. El experimento de disolución se realiza típicamente a aproximadamente 37 °C. Se puede fabricar un producto de citrato de bromocriptina como se describe en la presente que proporcione de forma consistente la dosis especificada y el perfil de liberación, el producto resultante puede ser efectivo para mejorar trastornos metabólicos incluyendo elementos clave de los mismos incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo 2, prediabetes (alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa), síndrome metabólico o índices (elementos clave) del mismo (aumento del perímetro de la cintura, aumento de la glucosa plasmática en ayunas, aumento de los triglicéridos plasmáticos en ayunas, disminución del nivel de lipoproteínas de alta densidad en ayunas, aumento de la presión arterial), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, enfermedad cardiovascular (o elementos clave de la misma, tales como arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular), insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, elevación de la norepinefrina plasmática, elevación de los factores inflamatorios relacionados con el sistema cardiovascular, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia hiperlipidemia e hipertensión o tensión arterial alta, aumento de los niveles plasmáticos postprandiales de triglicéridos o ácidos grasos libres, aumento del estrés oxidativo celular o de sus indicadores plasmáticos, aumento del estado hipercoagulativo circulante, enfermedad renal, incluida la insuficiencia renal (todas las cuales se pueden tratar con las formulaciones divulgadas en la presente).

Además de proporcionar un perfil de liberación consistente adecuado, otro aspecto importante de la fabricación de una formulación de bromocriptina segura y efectiva es que la bromocriptina en la formulación debe ser estable por un periodo prolongado para que la formulación proporcione una dosis terapéutica consistente de bromocriptina, así como evitar posibles efectos secundarios por la presencia de productos de degradación de la bromocriptina que no proporcionen beneficio terapéutico. La degradación de la bromocriptina a bromocriptinina, con o sin la formación concurrente de una reacción de oscurecimiento (es decir, el oscurecimiento asociado a la degradación de la formulación farmacéutica blanca y/o los excipientes en polvo), representan los principales degradantes de las formulaciones de bromocriptina con estearato de magnesio y lactosa que se producen a niveles mayores bajo condiciones de estrés (es decir, condiciones de mayor calor y/o humedad en relación con las condiciones normales de almacenamiento de la bromocriptina, por ejemplo, una temperatura de 25 ± 2 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 ± 5 %).

Sin estar limitados por la teoría, un posible facilitador de la reacción de oscurecimiento y de la producción de bromocriptinina es la interacción de la bromocriptina con lactosa cuando está en presencia de un entorno alcalino (por ejemplo, un entorno causado por la presencia de estearato de magnesio alcalino [estearato de Mg] o en presencia de magnesio). Tal interacción puede resultar en una reacción general de la lactosa catalizada por bases. Alternativa o adicionalmente, el estearato de Mg puede interactuar directamente con la bromocriptina (en presencia o ausencia de lactosa) para catalizar su isomerización a bromocriptinina. La propia bromocriptinina también puede participar potencialmente en una reacción de oscurecimiento con la lactosa. Sorprendentemente, cabe esperar que la interacción del Mg con la lactosa en presencia de bromocriptina facilite una reacción de oscurecimiento

degradativo (ver la Figura 2). Es decir, el magnesio y no el estearato de magnesio, particularmente en presencia de lactosa, puede ser particularmente perjudicial para la bromocriptina. Cualquiera de las reacciones degradativas anteriores, o todas ellas, se pueden acelerar por un aumento del calor y/o la humedad, por ejemplo, un aumento del calor y/o la humedad en relación con las condiciones normales de almacenamiento de la bromocriptina. Cualquiera o todas las reacciones anteriores se pueden acelerar por el aumento del pH, por ejemplo, el aumento del pH causado por la presencia de una o más impurezas en una formulación de bromocriptina. Como tal, es contraintuitivo añadir compuestos ácidos juntos en combinación con la bromocriptina en una formulación farmacéutica para potenciar la estabilidad de la bromocriptina. Además, es contraintuitivo añadir compuestos tales como lubricantes para potenciar la estabilidad de la bromocriptina que, en general, no se acepta que tengan esta función.

Como se muestra en el Ejemplo 4, se estudiaron varias formulaciones de bromocriptina para investigar los efectos de reducir o eliminar el estearato de Mg y/o la lactosa de la presencia del mesilato de bromocriptina en la reacción de oscurecimiento. Se descubrió que reducir o eliminar el estearato de Mg, la lactosa, o tanto el estearato de Mg como la lactosa de la formulación de mesilato de bromocriptina disminuía la velocidad de degradación de la bromocriptina a bromocriptina y la velocidad de formación de la reacción de oscurecimiento. La eliminación tanto del estearato de Mg como de la lactosa disminuyó en mayor medida la velocidad de formación de la reacción de oscurecimiento (en relación con la eliminación solamente del estearato de Mg o la eliminación solamente de la lactosa). Asimismo, el estearato de Mg se puede sustituir por uno o más compuestos ácidos, por ejemplo, ácido esteárico, o uno o más glidificantes de sales no magnésicas (por ejemplo, aceite de ricino sólido) para disminuir la velocidad de degradación de la bromocriptina y la velocidad de formación de la reacción de oscurecimiento. Alternativa o adicionalmente a las alteraciones de la formulación de la bromocriptina como se describen anteriormente, la lactosa se puede sustituir por manitol y/o uno o más sacáridos de cadena corta para disminuir la velocidad de degradación de la bromocriptina y la velocidad de formación de la reacción de oscurecimiento. Alternativa o adicionalmente, uno o más compuestos ácidos, por ejemplo, ácido cítrico o ácido esteárico, se pueden añadir a una formulación de bromocriptina de manitol para disminuir la velocidad de degradación de la bromocriptina y la velocidad de formación de la reacción de oscurecimiento. De nuevo, esta particular reacción degradativa de la bromocriptina se reduce contraintuitivamente al añadir ácidos a la formulación, una interacción normalmente conocida por destruir la bromocriptina.

Una formulación de liberación acelerada de mesilato de bromocriptina se describió en la Patente de EE.UU. No. 5,679,685, que menciona que la liberación acelerada de formulaciones de mesilato de bromocriptina se podría lograr por la formulación de bromocriptina, un antioxidante, un material de relleno, un desintegrante, un agente secuestrante de agua y un lubricante. En la formulación preferida, la formulación de bromocriptina incluía mesilato de bromocriptina junto con ácido cítrico, almidón de maíz, material de relleno sin lactosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Se usa preferiblemente un material de relleno anhidro para minimizar el contenido de humedad. El ácido cítrico es un antioxidante. El almidón de maíz es un desintegrante. El dióxido de silicona coloidal actúa como secuestrante de agua. El estearato de magnesio actúa como lubricante.

Aunque la patente '685 describe la preparación de mesilato de bromocriptina de liberación rápida a escala de laboratorio, se encontraron dificultades al momento de fabricar una formulación de este tipo a gran escala adecuada para su uso comercial, ya que se detectó un alto grado de variación en la disolución y la velocidad de liberación del mesilato de bromocriptina del medicamento acabado, así como problemas para lograr una uniformidad aceptable del producto. Adicionalmente, esta formulación muestra una pobre estabilidad a largo plazo en almacenamiento bajo condiciones farmacéuticas estándar (25 °C y 60 % de humedad) y peor estabilidad a 40 °C y 75 % de RH, y es muy poco soluble en agua y muy lábil a la degradación por agua.

Se descubrió que la fabricación de formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2 se puede mejorar significativamente al controlar cuidadosamente el tamaño de las partículas de mesilato de bromocriptina usadas en la fabricación de las formulaciones farmacéuticas. Al controlar el tamaño de las partículas, se pueden fabricar formulaciones farmacéuticas que proporcionen sistemáticamente un perfil de liberación en donde aproximadamente 90 % o más del mesilato de bromocriptina se haya liberado en aproximadamente 30 minutos o incluso en 20 minutos, garantizando así que el producto se fabrique con una potencia y un perfil de seguridad sistemáticamente aceptables para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes de tipo 2. Esto es particularmente útil cuando se usa un método de fabricación que logra una uniformidad mejorada del contenido al emplear la transferencia directa de la mezcla de la formulación de bromocriptina para, por ejemplo, comprimir después de mezclar sin dar tiempo a que los ingredientes se asienten en la mezcla mezclada. Entre sus ventajas se incluye la capacidad de producir de forma reproducible fármacos con un contenido y un perfil de liberación definidos para cumplir las normas de calidad exigidas por las autoridades reguladoras de medicamentos, tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).

En particular, es deseable controlar el tamaño de partícula de la bromocriptina usada en las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, de modo tal que la bromocriptina pueda tener un Dv90 de aproximadamente 20 µm o menor, y así las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina como se describen en la presente puedan tener una distribución de tamaño de

partícula particular. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un Dv_{90} de aproximadamente 20 μm o menor, aproximadamente 18 μm o menor, aproximadamente 16 μm o menor, aproximadamente 15 μm o menor, aproximadamente 10 μm o menor, o aproximadamente 5 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un Dv_{99} de aproximadamente 15 μm o menor, de aproximadamente 10 μm o menor, o de aproximadamente 5 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un Dv_{50} de aproximadamente 10 μm o menor, de aproximadamente 8 μm o menor, de aproximadamente 7 μm o menor, de aproximadamente 5 μm o menor, o de aproximadamente 2 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un Dv_{10} de aproximadamente 5 μm o menor, de aproximadamente 3 μm o menor, o de aproximadamente 2 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener una distribución del tamaño de las partículas basada en el volumen de modo tal que no más de aproximadamente 40 %, no más de aproximadamente 20 %, no más de 10 %, o no más de aproximadamente 5 % de la bromocriptina tiene un tamaño de partícula menor a aproximadamente 1 μm .

En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un tamaño de partícula de modo tal que la distribución del tamaño de partícula tiene un Dv_{90} de aproximadamente 20 μm o menor, un Dv_{50} de aproximadamente 10 μm o menor, y un Dv_{10} de aproximadamente 5 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un tamaño de partícula de modo tal que la distribución del tamaño de partícula tiene un Dv_{90} de aproximadamente 15 μm o menor, un Dv_{50} de aproximadamente 8 μm o menor, y un Dv_{10} de aproximadamente 3 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un tamaño de partícula de modo tal que la distribución del tamaño de partícula tiene un Dv_{90} de aproximadamente 10 μm o menor, un Dv_{50} de aproximadamente 5 μm o menor, y un Dv_{10} de aproximadamente 3 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un tamaño de partícula de modo tal que la distribución del tamaño de partícula tiene un Dv_{90} de aproximadamente 8 μm o menor, un Dv_{50} de aproximadamente 5 μm o menor, y un Dv_{10} de aproximadamente 3 μm o menor. En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un tamaño de partícula de modo tal que la distribución del tamaño de partícula tiene un Dv_{90} de aproximadamente 5 μm o menor, un Dv_{50} de aproximadamente 3 μm o menor, y un Dv_{10} de aproximadamente 1 μm o menor.

En algunas realizaciones, la bromocriptina usada para fabricar las formulaciones farmacéuticas puede tener un tamaño de partícula basado en el volumen de modo tal que la extensión del tamaño de partícula es aproximadamente 5 o menor, aproximadamente 3 o menor, aproximadamente 2,5 o menor, o aproximadamente 2 o menor, o aproximadamente 1,5 o menor.

En algunas realizaciones, la bromocriptina tiene un diámetro de partícula de 0,1 a 100 μm .

En una realización, la bromocriptina tiene un diámetro promedio de partícula de 0,5 a 3,0 μm .

Al usar bromocriptina con tamaño de partícula controlado, se pueden fabricar formulaciones farmacéuticas de bromocriptina que proporcionen de forma consistente perfiles de liberación del fármaco que sean efectivas para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2.

La formulación farmacéutica de bromocriptina preparada usando bromocriptina con tamaño de partícula controlado está formulada para proporcionar un perfil de disolución de modo tal que, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, la formulación farmacéutica ha liberado al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 % de la bromocriptina en aproximadamente 30 minutos. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de bromocriptina proporciona un perfil de disolución de modo tal que la formulación farmacéutica ha liberado al menos aproximadamente 95 % de la bromocriptina en aproximadamente 30 minutos. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de bromocriptina proporciona un perfil de disolución de modo tal que la formulación farmacéutica ha liberado al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, de la bromocriptina en aproximadamente 20 minutos. Aunque la formulación farmacéutica de bromocriptina está formulada para proporcionar un perfil de disolución de modo tal que, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, la formulación farmacéutica ha liberado al menos aproximadamente 80 % de la bromocriptina, preferiblemente aproximadamente 90 %, en aproximadamente 30 minutos, puede no ser deseable una liberación extremadamente rápida de bromocriptina de la formulación, ya que una formulación que libere bromocriptina extremadamente rápido puede resultar en un pico no deseado en los niveles in vivo del fármaco y puede no ser adecuada para tratar la diabetes de tipo 2, o dar lugar a efectos secundarios. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de bromocriptina preparada usando bromocriptina micronizada está formulada para proporcionar un perfil de disolución de modo tal que, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, no más de aproximadamente 75 %, no más de aproximadamente 60 % o no más de aproximadamente 50 % de bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 7 minutos, y/o no más de aproximadamente 90 %, no más de aproximadamente 85 %, no más de aproximadamente 80 %, o, no más de

aproximadamente 75 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 10 minutos. Los perfiles de liberación se pueden conseguir al producir formulaciones farmacéuticas de bromocriptina que usen bromocriptina con una distribución particular del tamaño de las partículas, de modo tal que el medicamento acabado proporcione de forma consistente un perfil de disolución adecuado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

La formulación farmacéutica de bromocriptina preparada usando bromocriptina con tamaño de partícula controlado se formula para proporcionar un perfil farmacocinético en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) después de la administración de formulaciones farmacéuticas de bromocriptina, (por ejemplo, administración de seis formulaciones farmacéuticas de bromocriptina, cada una de las cuales proporciona una dosis de aproximadamente 0,8 mg de bromocriptina), está entre 30 y 60 minutos, tal como aproximadamente 50 minutos, por ejemplo, aproximadamente 53 minutos, cuando las formulaciones farmacéuticas se administran bajo condiciones de ayuno, o entre 90 y 120 minutos, cuando las formulaciones farmacéuticas se administran bajo condiciones de alimentación con alto contenido graso, a sujetos adultos.

La formulación farmacéutica de bromocriptina puede contener una cantidad de bromocriptina, por ejemplo, citrato de bromocriptina, que proporcione una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina por formulación farmacéutica, o, por ejemplo, aproximadamente 0,8 mg por formulación farmacéutica. La formulación farmacéutica de bromocriptina puede contener una cantidad de bromocriptina que proporcione una dosis por formulación farmacéutica de bromocriptina de, por ejemplo, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 1,6 mg, aproximadamente 2,4 mg, aproximadamente 3,2 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 4,8 mg, aproximadamente 5,6 mg, aproximadamente 6,4 mg, aproximadamente 7,2 mg, aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 8,8 mg, o aproximadamente 9,6 mg.

En algunas realizaciones, el tamaño de las partículas se puede controlar por el uso de bromocriptina micronizada. Se ha descubierto que se puede preparar una formulación superior de bromocriptina para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes de tipo 2 usando bromocriptina micronizada para fabricar formulaciones farmacéuticas de bromocriptina. La bromocriptina micronizada puede tener un Dv_{99} , Dv_{90} , Dv_{50} , Dv_{10} , extensión y otras propiedades de la distribución del tamaño de partícula con los valores como se describen anteriormente, incluyendo cualquier realización de los mismos, o combinación de los mismos. Las formulaciones farmacéuticas fabricadas usando la bromocriptina micronizada pueden tener cualquiera de los perfiles de disolución como se describen anteriormente como efectivos para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2, incluyendo cualquier realización o combinación de los mismos. Además, la formulación fabricada usando bromocriptina micronizada puede proporcionar un perfil farmacocinético como se describe anteriormente, y puede contener una cantidad de bromocriptina como se describe anteriormente.

La micronización permite reducir el tamaño de las partículas para obtener partículas del orden de μm de diámetro, medidas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como el método de distribución de volumen. Los métodos de micronización de la bromocriptina para obtener las formulaciones divulgadas en la presente incluyen los conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, la molienda, el triturado y el uso de fluidos supercríticos. Por ejemplo, un método de micronización (el método de "expansión rápida de soluciones supercríticas" o RESS, por sus siglas en inglés), el material se disuelve en fluido supercrítico a alta temperatura y presión y la solución resultante se expande a través de una boquilla para formar pequeñas partículas.

La micronización por molienda a chorro es un método que se puede usar para producir partículas en el rango micrométrico inferior, y es el método preferido para micronizar la bromocriptina. En resumen, la materia prima con un tamaño máximo de aproximadamente 1 a 2 mm se introduce en la cámara de molienda mediante una corriente de gas. Dentro de la cámara de molienda, una corriente circular de gas acelera las partículas, que se micronizan por colisión entre sí o con la pared de la cámara. Las partículas molidas son extraídas de la cámara de molienda por la corriente de gas, mientras que las más grandes permanecen en el interior debido a las fuerzas centrífugas. En el proceso preferido para micronizar la bromocriptina, la micronización se realiza usando un molino a chorro bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura controlada de aproximadamente 0 °C. Sin embargo, la reducción del tamaño de partícula de la bromocriptina como se describe anteriormente también aumenta de forma muy significativa la inestabilidad de la bromocriptina. Por consiguiente, es necesario desarrollar nuevos métodos que puedan preservar la estabilidad de la bromocriptina micronizada y, al mismo tiempo, hacerla mucho más soluble en agua, un medio que destruye la bromocriptina.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la inclusión de ciertos excipientes tradicionalmente usados como lubricantes en la formulación de la bromocriptina puede mejorar la estabilidad de la formulación farmacéutica. Asimismo, se ha descubierto sorprendentemente que excluir ciertos excipientes para su uso como lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) o como materiales de relleno/desintegrantes (por ejemplo, lactosa) en la formulación de bromocriptina puede mejorar la estabilidad de la formulación farmacéutica de bromocriptina micronizada. Los lubricantes son agentes que se añaden, usualmente en pequeñas cantidades, a una formulación farmacéutica y a formulaciones de cápsulas para mejorar ciertas características del proceso. Los lubricantes sirven para disminuir la fricción en la interfase entre una formulación farmacéutica y una pared de la matriz durante la formación de la formulación farmacéutica para ayudar, por ejemplo, a permitir que la formulación farmacéutica sea expulsada de una matriz y reducir el desgaste de los punzones y las matrices. Además, los lubricantes pueden

desempeñar una función antiadherente, por ejemplo, al evitar que la formulación farmacéutica se adhiera a las caras de los punzones o al equipo de llenado de cápsulas. Los lubricantes también pueden desempeñar una función deslizante, por ejemplo, al potenciar el flujo del producto al reducir la fricción entre partículas. Típicamente no se usan lubricantes, particularmente lubricantes ácidos, para reducir las reacciones de degradación de agentes tales como la bromocriptina.

Los excipientes o lubricantes que son efectivos para mejorar la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina micronizada como se describe en la presente comprenden un triglicérido. Los triglicéridos pueden tener grupos acilo de ácidos grasos con 6 a 14 átomos de carbono (ácidos grasos de C₆-C₁₄), de 14 a 26 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₄-C₂₆), de 14 a 24 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₄-C₂₄), de 14 a 22 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₄-C₂₂), de 14 a 20 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₄-C₂₀), de 14 a 18 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₄-C₁₈), de 16 a 24 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₆-C₂₄), de 16 a 22 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₆-C₂₂), de 16 a 20 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₆-C₂₀), de 16 a 18 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₆-C₁₈), de 18 a 24 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₈-C₂₄), de 18 a 22 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₈-C₂₂), o de 18 a 20 átomos de carbono (ácidos grasos de C₁₈-C₂₀). En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₆. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₆-C₁₄. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₄. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₂. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₀. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₁₈. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₆. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₄. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₂. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₀. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₁₈. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈-C₂₆. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈-C₂₄. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈-C₂₂. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈-C₂₀. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos saturados. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos

aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser grupos acilo de ácidos grasos saturados. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de los grupos acilo del triglicérido pueden ser un grupo estearoilo o un grupo 12-hidroxiestearoilo.

La presente divulgación presenta ejemplos de excipientes o lubricantes adecuados, que incluyen, sin limitación, ceras, glicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados. Los ejemplos de aceites vegetales son aceite de almendras, aceite de semilla de albaricoque, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de canela, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de soja y aceite de girasol, así como mezclas de los mismos. Los ejemplos de aceites vegetales hidrogenados son aceite de ricino hidrogenado (cera de ricino), aceite de coco hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de palmiste hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, y mezclas de los mismos. La presente divulgación también presenta ejemplos de excipientes o lubricantes adecuados que incluyen, sin limitación, BBS (aceite vegetal parcialmente hidrogenado); BBS-C (aceite vegetal parcialmente hidrogenado); CASTORWAX® (aceite de ricino hidrogenado), CASTORWAX® MP-70 (aceite de ricino hidrogenado), CASTORWAX® MP-80 (aceite de ricino hidrogenado), CENWAX® G (aceite de ricino hidrogenado), CERIT™ SH (aceite de ricino hidrogenado), CUTINA® HR (aceite de semilla de ricino hidrogenado); HYDRO-KOTE® 112 (aceite de palmiste hidrogenado); HYDRO-KOTE® C (aceite de algodón hidrogenado); HYDRO-KOTE® M (aceite de palmiste hidrogenado); HYDRO-KOTE® S (aceite de soja hidrogenado); KOLLIWAX® HCO (aceite de ricino hidrogenado), LUBRITAB® (aceite de algodón hidrogenado), STEROTEX® K (aceite de soja hidrogenado y cera de ricino), STEROTEX® (aceite de algodón hidrogenado), STEROTEX® FL (aceite de soja hidrogenado).

El lubricante, la formulación o ambos pueden estar sustancialmente libres de lactosa.

El lubricante, la formulación o ambos pueden estar sustancialmente libres de magnesio. "Sustancialmente libre" en este contexto significa que los iones de magnesio pueden estar presentes en el rango de partes por millón (preferiblemente menos de aproximadamente 10 ppm) y preferiblemente no en el rango de partes por cien (porcentaje).

El lubricante contenido en la formulación farmacéutica puede comprender menos de aproximadamente 0,75 % en peso de estearato de magnesio en peso comparado con el peso total de la formulación farmacéutica.

El excipiente o lubricante usado para estabilizar la formulación se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2,5 % en peso. En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante se usa en una cantidad de aproximadamente 2 % en peso.

En algunas realizaciones, el excipiente o lubricante es extragranular. El excipiente o lubricante se puede añadir después de mezclar los demás ingredientes antes, por ejemplo, del comprimido.

La presente solicitud también describe formulaciones farmacéuticas que comprenden bromocriptina micronizada que incluyen, excluyen o reducen las cantidades de ciertos excipientes en las formulaciones farmacéuticas pueden reducir la cantidad de sustancias relacionadas o impurezas contenidas en las formulaciones farmacéuticas cuando se almacenan bajo condiciones particulares por un periodo. La presente divulgación presenta, de manera ilustrativa, formulaciones farmacéuticas que comprenden bromocriptina micronizada y sin estearato de magnesio en el peso total de la formulación farmacéutica. La presente divulgación también presenta, de manera ilustrativa, formulaciones farmacéuticas que comprenden bromocriptina micronizada y uno o más lubricantes seleccionados de ácido esteárico, ácidos grasos y al menos un triglicérido, o combinaciones de los mismos. El triglicérido puede ser o tener cualquiera de las propiedades de los lubricantes o excipientes que contienen triglicéridos como se describen anteriormente.

Se prepararon formulaciones farmacéuticas ejemplares usando formulaciones de mesilato de bromocriptina

micronizado con diversos lubricantes (ver, por ejemplo, el Ejemplo 6). Las formulaciones tuvieron las composiciones indicadas en la Tabla 8. La formulación A fue un control que usó estearato de magnesio (0,76 % en peso) como lubricante. La formulación B usó ácido esteárico (2 %) como lubricante. La formulación C usó estearilfumarato de sodio (2 %) como lubricante. La formulación D usó aceite de ricino hidrogenado (KOLLIWAX® HCO) (2 %) como lubricante. Por último, la Formulación E usó estearato de magnesio como lubricante (0,44 %, una cantidad reducida en comparación con la Formulación A). Cada formulación farmacéutica se almacenó posteriormente a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de RH, a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $65 \pm 5\%$ de RH, o a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ de RH por un máximo de 3 meses y se analizaron las impurezas de las sustancias relacionadas al inicio del experimento y al cabo de 1, 2 y/o 3 meses. Los resultados mostrados en la Tabla 9 y en las Figuras 1A, 1B y 1C indican que la formulación que usó aceite de ricino hidrogenado como lubricante fue significativamente más estable, formando menores cantidades de impurezas de sustancias relacionadas, que cualquiera de las otras formulaciones. Las formulaciones que usaron estearilfumarato de sodio o menos de aproximadamente 0,75 % en peso de estearato de magnesio en comparación con el peso total de la formulación farmacéutica también fueron más estables, formando menores cantidades de impurezas de sustancias relacionadas, en relación con la Formulación A de control. Además, se probó la disolución de las Formulaciones A y C-E antes y después del almacenamiento a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de RH por 3 meses con los resultados, que se muestran en la Tabla 10, demostrando que los lubricantes como se describen anteriormente no tuvieron un efecto significativo sobre la disolución para ninguna de las formulaciones antes o después del almacenamiento.

Las formulaciones que incluyen excipientes o lubricantes que estabilizan la formulación como se describe anteriormente se pueden preparar usando bromocriptina de tamaño de partícula controlado puede tener Dv99, Dv90, Dv50, Dv10, extensión y otras propiedades de la distribución de tamaño de partícula con los valores como se describen anteriormente, incluyendo cualquier realización de los mismos, o combinación de los mismos. El tamaño de las partículas de bromocriptina se puede controlar por micronización o cualquiera de los otros métodos como se describen anteriormente. Las formulaciones farmacéuticas fabricadas usando la bromocriptina de tamaño de partícula controlado y un diluyente pueden tener cualquiera de los perfiles de disolución como se describen anteriormente como efectivos para mejorar trastornos metabólicos o elementos clave de los mismos, tales como el control de la disglucemia y la diabetes de tipo 2, incluyendo cualquier realización de los mismos, o combinación de los mismos. Además, la formulación fabricada usando excipientes o lubricantes que estabilizan la formulación como se describe anteriormente puede proporcionar un perfil farmacocinético como se describe anteriormente y puede contener una cantidad de bromocriptina como se describe anteriormente.

La presente divulgación también proporciona formulaciones farmacéuticas de bromocriptina que contienen bromocriptina micronizada que han potenciado la estabilidad. La estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 36 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 48 meses. La estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptinina después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptinina después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptinina después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 36 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de bromocriptinina después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 48 meses. La estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 18 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede ser de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a una humedad relativa de aproximadamente $60 \pm 5\%$ por aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la estabilidad de la formulación farmacéutica puede

[illegible]

La cantidad de sustancias afines totales o la cantidad de bromocriptina se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 1 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 6 semanas.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de $40 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $70 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 6 meses.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por al menos 6 meses.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación farmacéutica contiene no más de 8 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por al menos 12 meses. La cantidad de sustancias afines totales o la cantidad de bromocriptina se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm.

Las formulaciones divulgadas en la presente también pueden incluir agentes potenciadores de la permeabilidad, bioadhesivos, agentes formadores de película, plastificantes, estabilizantes, agentes de relleno y reductores de irritantes de la mucosa, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, y materiales de relleno.

Los bioadhesivos se incluyen, por ejemplo, en comprimidos adhesivos, soluciones, suspensiones coloidales, geles, pomadas, parches, películas, pastas, y grageas. Los ejemplos de polímeros bioadhesivos incluyen, sin limitación, Klucel, Benecel® MP814, Kollidon, quitosano, derivados de celulosa, Carbopol 934P, Carbopol 974P, 1Voveou AA-1, resinas carbopólicas, carbómero, goma xantana, policarbofilo, y óxido de polietileno combinados con un diluyente inerte y un principio activo, y polisacáridos iónicos. Varios polímeros bioadhesivos sintéticos y semisintéticos de diferente peso molecular y variaciones en el grado de sustitución incluyen, sin limitación, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, y otros. La adhesión a la mucosa de estas formulaciones bioadhesivas se basa en la interpenetración de las cadenas hidrocoloides hidratadas de la formulación bioadhesiva y las cadenas glucoproteicas de la mucosa oral.

Los ejemplos de agentes formadores de película 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 propilenglicol, y citrato de trietilo.

Los ejemplos de agentes potenciadores de la permeación incluyen, sin limitación, sales biliares, ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, tensioactivos, ésteres de ácidos grasos, tales como laureato, miristato y estearato monoésteres 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 etilendiaminotetraacético de sodio (EDTA, por sus siglas en inglés); aprotinina; azona; 5-metoxisalicilato de sodio; 1-oleilazacicloheptano-2-ona; y/o sílices con gran afinidad por los disolventes acuosos, tales como la sílice precipitada más conocida por 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, Poloxamina 908, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, gelatina, polisacárido, ácido hialurónico, quitosano, derivados del quitosano, ácido poliacrílico, derivados del ácido poliacrílico, policarbofilo, derivados de celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, ésteres de azúcar, monoestearato de sacarosa, citrato de sodio individualmente, ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éteres de cadena larga, derivados hidrofílicos de ácidos grasos, poliviniléteres, alcoholes polivinílicos, hidrocarburos, polímeros hidrofóbicos, polímeros absorbentes de humedad, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes anhidros reductores de la irritación de los tejidos de la mucosa incluyen, sin limitación, aceites vegetales como aceite de oliva, aceite de maíz o aceite mineral. Los ejemplos de materiales de relleno incluyen, sin limitación, microcelulosa, por ejemplo, ProSol®; Pharmaburst; Cab-o-sil; y sacáridos, por ejemplo, manitol, lactosa, xilitol, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, ya sea individualmente o en combinación, tales agentes aglutinantes 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, carragenano de calcio, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, goma guar, ácidos polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona (povidona), hidroximetilpolivinilpirrolidona, polimetacrilatos (tal como Eudragit), metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés), hidroxipropilcelulosa (Klucel™), etilcelulosa (Ethocel™), hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado (tal como National™ 1511 y Almidón 1500), sacarosa, lactosa, pasta de almidón, povidona polietilenglicol, Pullulan y jarabe de maíz, ceras y gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto, goma vegetal, ricino, celulosa microcristalina, dextrina, glucosa líquida, goma guar, pectina, PEG (por sus siglas en inglés), povidona, almidón pregelatinizado, etc.

Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, Klucel, almidones tales como almidón de maíz y almidón de arroz, *N*-vinil-2-pirrolidona reticulada (CLPVP, por sus siglas en inglés), ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros derivados de la celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrillina de potasio, almidón, almidón pregelatinizado, Pharmablast® carboximetilalmidón (por ejemplo, Primogel® y Explotab® (almidón de glicolato de sodio y carboximetilalmidón de sodio)), almidón de

glicolato de sodio y caseína formaldehído. Los desintegrantes efervescentes incluyen, sin limitación, por ejemplo, almidón, bicarbonato de potasio y bicarbonato de sodio en combinación con ácidos cítrico o tartárico. El desintegrante está presente como desintegrante intragranular o extragranular.

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.

Los ejemplos de agentes aromatizantes incluyen, sin limitación, mentol, menta, vainilla, aromas frutales y edulcorantes, por ejemplo, aspartame o sacarinato de sodio.

Las formulaciones divulgadas en la presente pueden incluir además ácido cítrico como excipiente. El ácido cítrico como excipiente puede actuar para mejorar la estabilidad del citrato de bromocriptina en agua (en contra del conocido efecto de la bromocriptina de degradarse en entornos ácidos), y también puede potenciar la solubilidad y absorción de la bromocriptina. Otros agentes usados como antioxidantes pueden incluir, pero no se limitan a, vitaminas A, C, E, beta-caroteno, zinc, selenio, glutatión, coenzima Q-10, y equinácea. El ácido cítrico u otro antioxidante se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el ácido cítrico u otro antioxidante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el ácido cítrico u otro antioxidante se usa en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el ácido cítrico u otro antioxidante se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el ácido cítrico u otro antioxidante se usa en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % en peso. En algunas realizaciones, el ácido cítrico u otro antioxidante se usa en una cantidad de aproximadamente 1,5 % en peso. El ácido cítrico usado en las formulaciones puede tener un tamaño de partícula de modo tal que aproximadamente 3 % o menos de dicho ácido cítrico sea mayor de 600 μm cuando se tamiza y aproximadamente 5 % o mayor de dicho ácido cítrico sea de 150 μm o menor cuando se tamiza.

Las formulaciones divulgadas en la presente también pueden incluir uno o más desintegrantes (que no son lactosa). Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones tales como almidón de maíz, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de arroz, almidón de glicolato de sodio y carboximetilalmidón de sodio, ácido alginico o alginatos tales como alginato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, *N*-vinil-2-pirrolidona reticulada (CLPVP), derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de bajo contenido en alquilos sustituidos, formaldehído de caseína, y polacrillina de potasio. Los desintegrantes efervescentes incluyen, sin limitación, por ejemplo, almidón, bicarbonato de potasio y bicarbonato de sodio en combinación con ácidos cítrico o tartárico. El desintegrante se puede usar en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 50 % en peso. En algunas realizaciones, el desintegrante se usa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso. En algunas realizaciones, el desintegrante se usa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso. En algunas realizaciones, el desintegrante se usa en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso.

Las formulaciones divulgadas en la presente también pueden incluir uno o más diluyentes tales como sacáridos de cadena corta (por ejemplo, monosacáridos o disacáridos, excluida la lactosa). Los ejemplos de tales sacáridos de cadena corta incluyen, pero no se limitan a, manitol, xilitol, dextrosa, maltosa, sacarosa, galactosa, fructosa, y sorbitol. En algunas realizaciones, el diluyente se usa en una cantidad de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % en peso. En algunas realizaciones, el diluyente se usa en una cantidad de aproximadamente 65 % a aproximadamente 90 % en peso. En algunas realizaciones, el diluyente se usa en una cantidad de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % en peso. En algunas realizaciones, el diluyente se usa en una cantidad de aproximadamente 85 % en peso. La formulación preferida excluye la lactosa de la formulación.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica puede tener un perfil farmacocinético en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) después de la administración de formulaciones farmacéuticas de bromocriptina (por ejemplo, seis formulaciones farmacéuticas que proporcionan cada una una dosis de aproximadamente 0,8 mg de bromocriptina) está entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 minutos, tal como aproximadamente 50 minutos, por ejemplo, aproximadamente 53 minutos, cuando las formulaciones farmacéuticas se administran bajo condiciones de ayuno, o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 120 minutos, cuando las formulaciones farmacéuticas se administran bajo condiciones de alimentación rica en grasas, a sujetos adultos.

Las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina (por ejemplo, comprimidos) como se describen en la presente, y las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina preparadas por los métodos como se describen en la presente, se pueden usar para tratar la diabetes tipo 2 mejorando el control glucémico en un individuo con diabetes tipo 2. La formulación farmacéutica se puede administrar dentro de las dos horas siguientes a despertarse por la mañana

con la comida. La dosis inicial puede ser de aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina al día, que se puede aumentar semanalmente hasta alcanzar una dosis diaria máxima tolerada de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 7,2 mg.

Se aprecia que ciertos atributos de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización (mientras que las realizaciones están contempladas para ser combinadas como si estuvieran escritas en forma dependiente múltiple). Por el contrario, varios atributos de la invención que, para abreviar, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

A continuación, los párrafos ¶1-¶61 se proporcionan como párrafos de referencia y se incluyen únicamente a título ilustrativo.

Por lo tanto, en resumen:

¶1. La presente divulgación proporciona, por lo tanto, una formulación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido) que comprende bromocriptina (por ejemplo, mesilato de bromocriptina o una sal diferente de bromocriptina, por ejemplo, citrato de bromocriptina) y un excipiente; en donde la bromocriptina está presente en una cantidad que proporciona una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina por formulación farmacéutica; y en donde el excipiente comprende un ácido graso o triglicérido. El excipiente puede carecer de magnesio, estearato de magnesio y/o lactosa. El excipiente puede incluir uno o más sacáridos que no es lactosa. Asimismo, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica de bromocriptina que es estable al calor y a la humedad y que tiene una solubilidad en agua de al menos 500 mg/mL de agua y que puede ser estable en un medio acuoso. Específicamente, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende citrato de bromocriptina, un ácido graso libre tal como ácido esteárico o triglicérido, un sacárido que no es lactosa tal como manitol, y ácido cítrico como excipiente. El excipiente puede carecer de magnesio o estearato de magnesio. Más específicamente, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica de citrato de bromocriptina, un ácido graso libre tal como ácido esteárico o un triglicérido, un sacárido que no es lactosa tal como manitol, y ácido cítrico como excipiente, en donde la formulación de bromocriptina es estable al calor y la humedad, y en donde la formulación de bromocriptina tiene una alta solubilidad en agua (por ejemplo, al menos 200 mg/L o 500 mg/L de solubilidad en agua) y puede ser estable en un medio acuoso (degradación mínima a 25 °C por 6 horas). Más específicamente aún, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende citrato de bromocriptina, un ácido graso libre tal como ácido esteárico o un triglicérido, un sacárido que no es lactosa tal como manitol, y ácido cítrico como excipiente, en donde la formulación de bromocriptina es más estable al calor y a la humedad y en donde la formulación de bromocriptina tiene una solubilidad en agua mucho mayor (por ejemplo, al menos 500 mg/L o al menos 200 mg/L de solubilidad en agua) y puede ser más estable en un medio acuoso que una formulación farmacéutica tradicional que comprenda bromocriptina como sal mesilato más lactosa, estearato de magnesio y ácido cítrico como excipientes.

¶2. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶1, en donde al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₆-C₁₄. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶1, en donde al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₆.

¶3. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶2, en donde al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₄-C₂₆.

¶4. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶2, en donde al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₀.

¶5. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶3, en donde al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₆-C₂₀.

¶6. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶4, en donde al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈.

¶7. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶5, en donde al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos acilo de ácidos grasos de C₁₈.

¶8. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶6, en donde al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos estearoilo o 12-hidroxiestearoilo.

¶9. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶5, en donde al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son grupos estearoilo o 12-hidroxiestearoilo.

¶10. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los

párrafos ¶1 a 9, en donde al menos aproximadamente 80 % de los grupos acilo del triglicérido son saturados.

¶11. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶10, en donde al menos aproximadamente 90 % de los grupos acilo del triglicérido son saturados.

¶12. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 11, en donde el excipiente comprende un aceite vegetal hidrogenado.

¶13. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 12, en donde el excipiente comprende aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de palmiste hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, o una combinación de los mismos.

¶14. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 13, en donde el excipiente comprende aceite de ricino hidrogenado.

¶15. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en los párrafos ¶1 a 14, en donde el excipiente comprende KOLLIWAX® HCO.

¶16. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 15, en donde el excipiente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 % en peso de la formulación.

¶17. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 16, en donde el excipiente es extragranular.

¶18. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 17, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶19. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶18, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 5 °C y aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶20. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 17, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶21. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶20, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de bromocriptina como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 5 °C y aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶22. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 17, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶23. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶22, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 5 °C y aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶24. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 17, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de

humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶25. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶20, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶26. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende bromocriptina micronizada (por ejemplo, mesilato de bromocriptina o una sal de bromocriptina diferente, por ejemplo, bromocriptina); en donde la bromocriptina micronizada está presente en una cantidad que proporciona una dosis de al menos aproximadamente 0,8 mg de bromocriptina por formulación farmacéutica; y la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más del 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶27. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶28. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶29. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 5 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶30. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶31. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.

¶32. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶33. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶26, en donde la formulación farmacéutica es estable de modo tal que la formulación contiene no más de 3 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60 \pm 5\%$ de humedad relativa por aproximadamente 24 meses.

¶34. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 25, en donde la bromocriptina está micronizada.

¶35. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 34, en donde la bromocriptina tiene un Dv_{90} de aproximadamente $20\text{ }\mu\text{m}$ o menor.

¶36. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶35, en donde la bromocriptina tiene un Dv_{90} de aproximadamente $10\text{ }\mu\text{m}$ o menor.

¶37. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶35, en donde la bromocriptina tiene un Dv_{90} de aproximadamente 5 μm o menor.

5 ¶38. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 37, en donde la bromocriptina tiene un Dv_{99} de aproximadamente 20 μm o menor.

¶39. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶38, en donde la bromocriptina tiene un Dv_{99} de aproximadamente 10 μm o menor.

10 ¶40. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en los párrafos ¶1 a 39, en donde la bromocriptina tiene una distribución de tamaño de partícula basada en el volumen en donde no menos de aproximadamente 20 % de la bromocriptina tiene un tamaño de partícula menor a aproximadamente 1 μm .

15 ¶41. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 40, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 80 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

20 ¶42. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶41, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 90 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

25 ¶43. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶41, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 95 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

30 ¶44. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶41, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 90 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 20 minutos. La presente divulgación proporciona formulaciones estables de bromocriptina en donde la disolución (como se prueba en el Ejemplo 11) de la formulación es 90 % o mayor en 10 minutos, 5 minutos o 2 minutos.

35 ¶45. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en los párrafos ¶41 a 44, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde no más de aproximadamente 50 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 7 minutos.

40 ¶46. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶41 a 45, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde no más de aproximadamente 75 % de la bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 10 minutos.

45 ¶47. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 46, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil farmacocinético en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) después de la administración de seis de las formulaciones a sujetos adultos está entre aproximadamente 30 y 60 minutos cuando las formulaciones se administran bajo condiciones de ayuno.

50 ¶48. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 47, en donde la formulación farmacéutica proporciona un perfil farmacocinético en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) después de la administración de seis de las formulaciones a sujetos adultos está entre aproximadamente 90 y aproximadamente 120 minutos, cuando las formulaciones se administran bajo condiciones de alimentación con alto contenido en grasas. En otra realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración parenteral y presenta un perfil farmacocinético con una T_{max} plasmática de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 minutos después de la administración, una concentración plasmática del fármaco de al menos 50 % de la C_{max} por una duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos, y una disminución del nivel plasmático que se puede aproximar a la cinética de eliminación de primer orden.

55 ¶49. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los

párrafos ¶1 a 48, en donde la formulación farmacéutica comprende ácido cítrico.

¶50. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en el párrafo ¶49, en donde el ácido cítrico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso.

¶51. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 50, en donde la formulación farmacéutica comprende un desintegrante.

¶52. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en ¶51, en donde el desintegrante está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 % en peso.

¶53. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 52, en donde la bromocriptina está presente en una cantidad que proporciona una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina por formulación farmacéutica.

¶54. La presente divulgación proporciona un método para la fabricación de una formulación farmacéutica como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 53, en donde el método comprende mezclar la bromocriptina con excipientes para formar una mezcla en donde la bromocriptina está distribuida de manera sustancialmente uniforme en la mezcla, y comprimir la mezcla para formar una formulación farmacéutica.

¶55. La presente divulgación proporciona un método como se describe en el párrafo ¶54, que comprende procesar la bromocriptina para reducir el tamaño medio de partícula de la bromocriptina para proporcionar bromocriptina que tenga un Dv90 de aproximadamente 20 µm o menos antes del mezclado.

¶56. La presente divulgación proporciona un método como se describe en los párrafos ¶54 o 55, que comprende determinar que la bromocriptina tiene una distribución de tamaño de partícula equivalente a una distribución de tamaño de partícula basada en volumen con un Dv90 de aproximadamente 20 µm o menos antes del mezclado, de modo tal que la bromocriptina que se mezcla tiene una distribución de tamaño de partícula determinada.

¶57. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica preparada por un método como se describe en cualquiera de los párrafos ¶54 a 56.

¶58. La presente divulgación proporciona un método de tratamiento para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2, que comprende administrar al paciente una formulación farmacéutica de bromocriptina como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 53 o 57.

¶59. La presente divulgación proporciona un método de tratamiento para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2, que comprende proporcionar al paciente para su administración una formulación farmacéutica de bromocriptina como se describe en cualquiera de los párrafos ¶1 a 53 o 57.

¶60. La presente divulgación proporciona un método de tratamiento para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2, que comprende preparar al menos una formulación farmacéutica por un método como se describe en cualquiera de los párrafos ¶54 a 56 y proporcionar la formulación farmacéutica para su administración al paciente.

¶61. La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de trastornos metabólicos o elementos clave de los mismos, tal como para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2, que comprende la preparación de al menos una formulación farmacéutica por un método como se describe en cualquiera de los párrafos ¶54 a 56 y la administración de la formulación farmacéutica al paciente.

¶62. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica sólida que comprende citrato de bromocriptina, un triglicérido, un sacárido de cadena corta que no es lactosa tal como manitol, y ácido cítrico.

¶63. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende citrato de bromocriptina, un triglicérido, un sacárido de cadena corta que no es lactosa tal como manitol, y ácido cítrico para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes mellitus tipo 2, o elementos clave de trastornos metabólicos administrando dicha formulación farmacéutica a un paciente que necesite dicho tratamiento.

¶64. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica oral que contiene de 0,1-10 % de citrato de bromocriptina, 0,1-10 % de ácido cítrico, 30-90 % de sacárido de cadena corta que no es lactosa, y 0,2-10 % de triglicéridos

¶65. La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica parenteral que contiene de 0,1-10 % de citrato de bromocriptina, 0,1-10 % de ácido cítrico, 60-90 % de sacárido de cadena corta que no es lactosa, y 0,2-10 % de triglicéridos.

Ejemplos

Los descubrimientos del inventor se ilustran por los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. Otras variaciones o realizaciones de la invención también serán evidentes para un experto en la técnica a partir de las descripciones anteriores y los siguientes Ejemplos. Los siguientes Ejemplos 2, 4, 5, 6 y 11 son ejemplos de referencia y se incluyen únicamente a título ilustrativo.

Ejemplo 1. Preparación de formulaciones estables y micronizadas de bromocriptina.

La molienda de la bromocriptina (para preparar bromocriptina micronizada) se realizó usando un molino a chorro Jet-O-Mizer modelo 00 de Fluid Energy. Se puede potenciar la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina al sustituir uno o ambos de los dos excipientes reactivos, magnesio y lactosa, por lubricantes y sacáridos alternativos no reactivos, respectivamente. Así, para aumentar la estabilidad de una formulación farmacéutica de bromocriptina, se examinaron alternativas no reactivas a estos excipientes reactivos.

Se evaluaron el ácido esteárico o el triglicérido (como posibles sustitutos del estearato de magnesio) y el manitol (como posible sustituto de la lactosa). Se prepararon formulaciones de comprimidos usando estas alternativas no reactivas y se realizaron pruebas de estabilidad acelerada. Las composiciones de las formulaciones producidas y evaluadas en este proyecto se encuentran en las Tablas 1-4, a continuación.

Se produjeron 350 comprimidos de cada formulación. Los comprimidos se formularon usando granulación en seco y se prensaron usando una prensa de comprimidos de etapa única. Los comprimidos fueron redondos y planos, con un diámetro de 6,0 mm y un peso promedio de 90 mg $\pm$ 5 %.

Tabla 1: Guía de formulación para VS-54F-A (formulaciones farmacéuticas de bromocriptina con estearato de magnesio y lactosa). La dureza de la formulación fue de aproximadamente 78,45-98,07 N [8-10 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 5-8 minutos. La propiedad de fluidez de esta mezcla de granulación fue adecuada para su uso en una prensa de alimentación por gravedad.

Nombre del excipiente	% del peso total	Peso (mg)	Excipientes para 350 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,05	0,945	0,331
Ácido cítrico (Anhidro)	1,50	1,350	0,473
Almidón 1500	1000	9000	3,150
Lactosa anhidra	86,20	77,580	27,153
Sílice pirógena	0,50	0,450	0,158
Estearato de magnesio	0,75	0,675	0,236
Total	100,00	90,000	31,500

Tabla 2: Guía de formulación para VS-54F-B (formulaciones farmacéuticas de bromocriptina con ácido esteárico sustituido por estearato de magnesio y manitol sustituido por lactosa). La dureza de la formulación fue de aproximadamente 78,45-98,07 N [8-10 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 5-8 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad.

Nombre del excipiente	% del peso total	Peso (mg)	Excipientes para 350 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,04	0,945	0,331
Ácido cítrico (Anhidro)	1,49	1,350	0,473
Almidón 1500	9,93	9000	3,150
Manitol anhidro	85,56	77,580	27,153
Sílice pirógena	0,50	0,450	0,158
Ácido esteárico	1,49	1,350	0,473
Total	100,00	90,675	31,736

Tabla 3: Guía de formulación para VS-54F-C (formulaciones farmacéuticas de bromocriptina con aceite de ricino sustituido por estearato de magnesio y manitol sustituido por lactosa). La dureza de la formulación fue de aproximadamente 78,45-98,07 N [8-10 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 5-8 minutos. La propiedad de fluidez de esta mezcla de granulación fue adecuada para su uso en una prensa de alimentación por gravedad.

Nombre del excipiente	% del peso total	Peso (mg)	Excipientes para 350 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,04	0,945	0,331

Nombre del excipiente	% del peso total	Peso (mg)	Excipientes para 350 comprimidos (g)
Ácido cítrico (Anhidro)	1,50	1,350	0,473
Almidón 1500	1000	9000	3,150
Manitol anhidro	86,20	77,580	27,153
Sílice pirógena	0,50	0,450	0,158
Aceite de ricino (sólido)	0,75	0,675	0,236
Total	100,00	90,000	31,500

Tabla 4: Guía de Formulación para VS-54F-B.1 (Formulaciones farmacéuticas de bromocriptina con ácido esteárico sustituido por estearato de magnesio y manitol sustituido por lactosa). La dureza de la formulación fue de aproximadamente 78,45-98,07 N [8-10 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 5-8 minutos. La propiedad de fluidez de esta mezcla de granulación fue adecuada para su uso en una prensa de alimentación por gravedad.

Nombre del excipiente	% del peso total	Peso (mg)	Excipientes para 350 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,04	0,945	0,331
Ácido cítrico (Anhidro)	1,49	1,350	0,473
Almidón 1500	9,93	9000	3,150
Manitol anhidro	85,56	77,580	27,153
Sílice pirógena	0,50	0,450	0,158
Ácido esteárico	1,49	1,350	0,473
Total	100,00	90,675	31,736

Se preparó cada una de las formulaciones como se describen anteriormente y se probó su valoración, la uniformidad de su contenido y el contenido inicial de bromocriptina (el principal producto de degradación de la bromocriptina; BCI) antes de someterlas a estrés a 40 °C/75 % de RH. Para comprobar la uniformidad del contenido, se probaron tres comprimidos de cada formulación. A continuación se indican los números de lote de cada una de estas formulaciones:

VS-54F-A
VS-54F-B
VS-54F-C
VS-54F-B.1 (segunda preparación de la formulación B)

Ejemplo 2. Estudios de estabilidad y disolución de tres formulaciones de bromocriptina en comprimidos.

Usando una HPLC, se estableció una curva de calibración para analizar cada una de las formulaciones como se describen en el Ejemplo 1. Para el ensayo y la determinación del % de bromocriptina (principal producto de degradación de la bromocriptina; BCI), se disolvió un comprimido en 10 mL de solución de ácido cítrico al 0,1 % en un matraz volumétrico para obtener una concentración teórica de aproximadamente 0,0945 mg/mL. Basados en la nueva información relativa a la estabilidad de las muestras y en nuestra necesidad de un T_0 , analizamos un comprimido de cada formulación almacenado a 5 °C, junto con 2 comprimidos sometidos a estrés a 40 °C/75 % de RH. Las 4 formulaciones se analizaron en $T = 2, 4$ y 6 semanas para la valoración y % de BCI. El porcentaje de BCI se calculó basado en el área del pico de BCI y el área total de los picos de BCI y API.

Tabla 5: Ensayo de bromocriptina en formulaciones. Valoraciones para todas las formulaciones a lo largo del estudio de estabilidad.

Condición	2 semanas	4 semanas	6 semanas
A 40/75	91,9	91,5	90,4
A 5C	95,0	91,8	91,6
B 40/75	78,6	86,5	98,9
B 5C	95,4	90,4	82,0
C 40/75	86,1	84,5	91,1
C 5C	90,6	105,4	77,5
B.1 40/75	112,0	107,4	108,0
B.1 5C	117,6	102,0	121,7

Tabla 6: % de bromocriptina en las formulaciones. % BCI (producto de degradación de la bromocriptina) para cada formulación basado en el área del API de bromocriptina y los picos de BCI.

Condición	2 semanas	4 semanas	6 semanas
A 40/75	0,74	1,24	2,26
A 5C	0,25	0,20	0,16
B 40/75	0,42	0,53	0,78
B 5C	0,19	0,19	0,19
C 40/75	0,12	0,20	0,26
C 5C	0,08	0,12	0,17
B.1 40/75	0,59	0,73	0,89
B.1 5C	0,24	0,24	0,24

Como era de esperar, se produjo un ligero aumento en el % de BCI en todas las muestras sometidas a tensión a 40/75 a lo largo del estudio. La formulación C (VS-54F-C) tuvo el % de BCI más bajo al inicio y su % de BCI se mantuvo bajo a lo largo de todo el estudio (es decir, la formulación C dio la mejor estabilidad con respecto a la descomposición de la bromocriptina, como lo demuestra el % de BCI). La formulación B tuvo el siguiente porcentaje más bajo de BCI a lo largo del estudio. La mayor cantidad de descomposición se observó en la Formulación A. En relación con la Formulación A, las Formulaciones B y C redujeron notablemente la degradación de la bromocriptina en las condiciones de prueba empleadas, en 63 % y 88 %, respectivamente. También se usó un aparato de cesta, un aparato de paletas y celda de flujo continuo para su uso en la disolución de cada formulación (solamente en la formulación C). Para el aparato de cesta y paletas, se pesaron 11 comprimidos de cada formulación y se añadieron a 1,000 mL de solución de ácido cítrico al 0,2 %. Se tomaron puntos temporales a los 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos. Las muestras se prepararon para el análisis por centrifugación e inyección de los licores madre resultantes. Para la celda de flujo continuo, se usó 1 comprimido en 100 mL de disolvente que fluía continuamente a través de la célula. Las muestras se prepararon de la misma manera que para los aparatos de cesta y paletas. Las pruebas de disolución de todas las formulaciones de comprimidos mostraron recuperaciones de liberación rápidas y elevadas del API en el transcurso de una hora. En todos los casos, la liberación después de 30 minutos fue > 90 % teórico y en muchos casos alcanzó los percentiles 90 al principio del muestreo.

De la comparación de los estudios de degradación de la bromocriptina a partir de una formulación que carece de estearato de magnesio y lactosa (ver, por ejemplo, las Tablas 5 y 6, Formulaciones B y C a 6 semanas a 40 °C/75 % de RH) contra una formulación que contiene estearato de magnesio y lactosa, se desprende que el impacto para reducir la degradación de la bromocriptina es mucho mayor cuando tanto el estearato de magnesio como la lactosa no están presentes como constituyentes de la formulación.

Ejemplo 3. Métodos usados en los Ejemplos 1 y 2.

Valoración por HPLC de bromocriptina.

Configuración de HPLC: Agilent 1100; **Columna:** Waters Symmetry Shield RP18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm; P/N 186000180;

Fase móvil A: 0,1 % de TFA en Agua;

Fase móvil B: 0,1 % de TFA en Acetonitrilo;

Gradiente:

Tiempo	% de A	% de B
0	80	20
5	65	35
20	60	40
21	80	20
25	80	20

Flujo: 1 mL/min; **Detección UV:** 300 nm; **Diluyente de muestra:** 0,1 % de ácido cítrico; **Temperatura del horno de columna:** 30 °C; **Volumen de inyección:** 100 µL.

Reducción del tamaño de las partículas de bromocriptina usando molienda a chorro. Excipientes: Mesilato de bromocriptina; **Equipo:** Analizador de tamaño de partículas de Malvern Mastersizer (modelo MS/S); balanza de 0,0000 de precisión; espátulas; frasco de vidrio ámbar de 500 mL con tapón revestido de teflón; molino a chorro (Jet-O-Mizer) de Fluid Energy modelo 00; aire comprimido seco; calorímetro diferencial de barrido de TA Instruments; analizador termogravimétrico de TA Instruments; microscopio de Olympus.

En una nave de pesado se pesaron 1,0 g de bromocriptina con una precisión de 0,000 gramos. Posteriormente, el material se cargó en el alimentador vibratorio. Después de cargar la muestra, se conectó al molino la línea de aire comprimido ajustada a 689,48 kPa [100 psi] y, posteriormente, se colocó el interruptor de entrada de gas del instrumento en la posición de encendido. Posteriormente, la presión de molienda se fijó en 275,79 kPa [40 psi] y la presión de alimentación en 344,74 kPa [50 psi]. Una vez ajustadas las presiones para el molino, se colocó posteriormente el mando de potencia del alimentador en la posición cero y se conectó la corriente para el

alimentador. Una vez encendida la corriente, se giró el botón de encendido del alimentador hasta alcanzar la velocidad de alimentación deseada en la tolva, lo que se tradujo en una lectura del dial de aproximadamente 1,5 en una escala de 1 a 10 (aproximadamente 0,500 gramos de API/min). Se continuó la molienda a esta presión de alimentación hasta que todo el material se introdujo en el molino. Una vez molido todo el material (1,000 g pesados inicialmente), se apagó posteriormente el gas. El material molido de esta serie se retiró del filtro colector, posteriormente se pesaron otros 1,000 g de bromocriptina y se reanudó la molienda. Una vez finalizada la molienda, todo el material molido se colocó en un vial de vidrio de 20 mL con tapón. La cantidad total de producto recuperado fue de 1,500 gramos (75 % de rendimiento). Posteriormente, el producto molido se caracterizó usando los siguientes métodos: Microscopía, HPLC y análisis del tamaño de las partículas.

Microscopía: Se colocaron aproximadamente 2-3 mg de KPT-350 en un portaobjetos de vidrio. Usando un cubreobjetos, el material se extendió cuidadosamente de manera uniforme sobre la superficie del portaobjetos. El material extendido se cubrió con el cubreobjetos y las observaciones se realizaron a 50 aumentos. El examen de estos materiales con luz polarizada reveló que los materiales son de naturaleza cristalina. No se observaron zonas amorfas. El material sin moler tuvo partículas cuyo tamaño estuvo en el rango de 0,5 a 10 µm. El material molido a chorro tuvo un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 0,5-3,0 µm.

HPLC: El análisis de HPLC del material molido y sin moler confirmó que no se había producido ningún cambio en la composición química.

Comprimido de bromocriptina molida. Productos químicos: Mesilato de bromocriptina molido (NAT) No. Lote: VS-ER-001; Ácido cítrico anhidro (Fisher) No. Lote: 100610; Almidón 1500 (Colorcon) No. Lote: IN510883; Manitol (SPI Pharma) No. Lote: 06N129; Lactosa Lactopress Anhidra 250 (DFE Pharma); Aerosil R202 (Evonik) No. Lote: 3150090932; Estearato de magnesio (Spectrum Chemicals) No. Lote: UL0756; Ácido esteárico (Spectrum Chemicals) No. Lote: TB1349; Ácido de aceite de ricino totalmente hidrogenado (ACME Hardesty) No. Lote: 07-H-29.

Equipo: Balanza de laboratorio (0,000 de precisión); prensa para comprimidos de sobremesa de TDP 1.5; punzones redondos cóncavos de 6 mm; matrices redondas de 6 mm; viales de 50 mL con tapones; rodillo de velocidad variable.

Procedimiento para mezclar la formulación VS-54F-A: Un matraz redondo de 50 mL con tapón se cargó con 0,331 g de bromocriptina y 0,473 g de ácido cítrico. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se detuvo el mezclado y se añadieron 3,150 g de almidón 1500 a la mezcla. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 27,153 g de lactosa anhidra y 0,158 g de sílice pirógena. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 0,236 g de estearato de magnesio a la mezcla. Después de la adición del estearato de magnesio, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se hizo rodar a la máxima velocidad por dos minutos.

Después de rodar por dos minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la mayor presión tolerable para la TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, y el promedio de peso fue de aproximadamente 0,090 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Procedimiento para mezclar la formulación VS-54F-B: Un matraz redondo de 50 mL con tapón se cargó con 0,331 g de bromocriptina y 0,473 g de ácido cítrico. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se detuvo el mezclado y se añadieron 3,150 g de almidón 1500 a la mezcla. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 27,153 g de manitol anhidro y 0,158 g de sílice pirógena. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se detuvo el mezclado y se añadieron 0,473 g de ácido esteárico a la mezcla. Después de añadir del ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se hizo rodar a la máxima velocidad por dos minutos.

5 Después de rodar por dos minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la mayor presión tolerable para la TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, y el promedio de peso fue de aproximadamente 0,090 +/- 5 % gramos.

10 Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Procedimiento para mezclar la formulación VS-54F-C: Un matraz redondo de 50 mL con tapón se cargó con 0,331 g de bromocriptina y 0,473 g de ácido cítrico. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

15 Después de rodar por 10 minutos, se detuvo el mezclado y se añadieron 3,150 g de almidón 1500 a la mezcla. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

20 Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 27,153 g de manitol anhidro y 0,158 g de sílice pirógena. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

25 Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,236 g de aceite de ricino totalmente hidrogenado. Después de añadir el aceite de ricino, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se hizo rodar a la máxima velocidad por dos minutos.

30 Después de rodar por dos minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la mayor presión tolerable para la TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, y el promedio de peso fue de aproximadamente 0,090 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

35 **Procedimiento para mezclar la formulación VS-54F-B.1:** Un matraz redondo de 50 mL con tapón se cargó con 0,331 g de bromocriptina y 0,473 g de ácido cítrico. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

40 Después de rodar por 10 minutos, se detuvo el mezclado y se añadieron 3,150 g de almidón 1500 a la mezcla. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

45 Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 27,153 g de manitol anhidro y 0,158 g de sílice pirógena. La mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

50 Después de rodar por 10 minutos, se detuvo el mezclado y se añadieron 0,473 g de ácido esteárico a la mezcla. Después de añadir del ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y posteriormente se hizo rodar a la máxima velocidad por dos minutos.

55 Después de rodar por dos minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la mayor presión tolerable para la TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, y el promedio de peso fue de aproximadamente 0,090 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Ejemplo 4. Estudios sobre las reacciones de oscurecimiento (degradación) de la bromocriptina más estearato de magnesio, con o sin lactosa.

60 Se preparó una serie de recipientes de reacción que contenían diversas combinaciones de mesilato de bromocriptina, estearato de Mg y/o lactosa, con o sin ácido cítrico, en suspensión acuosa y se hicieron reaccionar a 60 °C por 55 horas. Adicionalmente, se prepararon muestras en donde el estearato de Mg fue reemplazado/sustituido por ácido esteárico.

65 El estearato de Mg fue de Sigma (ESTEARATO DE MAGNESIO EXTRA PURO DAB, PH. EUR (por sus siglas en

inglés), Número de producto Sigma: 26454); el ácido esteárico fue de Sigma (ÁCIDO ESTEÁRICO, GRADO REACTIVO, 95 %, Número de producto Sigma: 175366); la lactosa fue de Sigma (LACTOSA ANHIDRA, PH EUR, Número de producto Sigma: 17814); y el ácido cítrico fue de Sigma (ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO, Número de producto Sigma: 27109). Cualquiera de estos reactivos, o todos ellos, se pueden adquirir de otras fuentes conocidas en la técnica.

Los reactivos se pesaron como se indica en la Tabla 7. Se añadieron 2 mL de agua destilada a las muestras, que se mezclaron posteriormente por un vórtex y se colocaron en una cámara de reacción con el termostato ajustado a 50 °C por 24 horas, y posteriormente (al cabo de 24 horas) a 60 °C. El cambio de color de las soluciones/mezclas de muestra se evaluó al comparar el color de la solución con una carta de colores normalizada; las intensidades de color de las soluciones/mezclas de muestra (de claro a marrón oscuro) se graduaron en puntos temporales especificados desde el tiempo 0 hasta el tiempo 55 horas (ver la Figura 2). En la Figura 2, un número "0" indica una solución clara o una suspensión blanca; un número "40" representa la solución/suspensión más oscura observada.

Tabla 7: Lista de ingredientes de las formulaciones sometidas a prueba.

	Bromocriptina, mg	Ácido cítrico, mg	Estearato de Mg, mg	Ácido esteárico, mg	Lactosa, mg
Bromocriptina (BC) sola	10				
BC + Estearato de Mg	10		7		
BC + Lactosa	10				800
BC + ácido cítrico (CA)	10	14			800
BC + Estearato de Mg + Lactosa	10		7		800
BC + Ácido esteárico	10			7	
BC + Ácido esteárico + Lactosa	10			7	800
BC + CA + Estearato de Mg	10	14	7		
BC + CA + Ácido esteárico	10	14		7	
BC + CA + Estearato de Mg + Lactosa	10	14	7		800
BC + CA + Ácido esteárico + Lactosa	10	14		7	800

Así, se observó que:

1) Cuando se permitió que el estearato de Mg interactuara con la bromocriptina en un medio acuoso, se produjo un producto oscurecido incluso en ausencia de lactosa.

2) Se produjo una reacción de oscurecimiento más intensa cuando la bromocriptina se expuso tanto al estearato de Mg como a la lactosa.

3) La adición de ácido cítrico atenuó la degradación de la bromocriptina y la reacción de oscurecimiento cuando la bromocriptina se expuso únicamente a estearato de Mg, así como cuando la bromocriptina se expuso tanto a estearato de Mg como a lactosa.

4) La sustitución del estearato de Mg por ácido esteárico atenuó la degradación de la bromocriptina y la reacción de oscurecimiento cuando la bromocriptina no se expuso a la lactosa, así como cuando la bromocriptina se expuso a la lactosa.

5) La adición de ácido cítrico y la sustitución del estearato de Mg por ácido esteárico atenuaron en mayor medida la degradación de la bromocriptina y la reacción de oscurecimiento (es decir, mayor a la adición de ácido cítrico solo o a la sustitución del estearato de Mg por ácido esteárico solo).

6) La sustitución del estearato de Mg por aceite de ricino sólido atenuó la degradación de la bromocriptina en mayor medida que la sustitución del estearato de Mg por ácido esteárico.

En resumen, la eliminación del estearato de Mg de una formulación de bromocriptina potencia su estabilidad en cuanto a la formación de un producto de reacción de oscurecimiento, ya sea en presencia o en ausencia de lactosa. La lactosa en presencia de estearato de Mg potencia aún más la reacción de oscurecimiento. Cabe destacar que, de los dos componentes del estearato de Mg, es el Mg, y no el estearato, el que facilita la reacción de oscurecimiento, ya que la sustitución del estearato de Mg por ácido esteárico mejora notablemente la estabilidad de la bromocriptina. Eliminar el estearato de Mg de una formulación de bromocriptina y sustituirlo por ácido esteárico u otro glidificante de sal no magnésica (por ejemplo, aceite de ricino sólido) potencia la estabilidad de la

formulación de bromocriptina. Eliminar la lactosa de una formulación de bromocriptina y sustituirla por manitol u otro sacárido de cadena corta potencia la estabilidad de la formulación de bromocriptina. La adición de ácido cítrico a una formulación de bromocriptina sustancialmente libre de magnesio y lactosa puede reducir en cierta medida (es decir, proteger contra) alguna o todas estas reacciones de degradación, pero no es suficiente para prevenirlas.

Ejemplo 5. Estudios sobre la estabilidad de formulaciones farmacéuticas de bromocriptina formuladas con sustitución de estearato de magnesio por ácido esteárico o triglicérido y con sustitución de lactosa por manitol.

Para probar las estabildades relativas de las formulaciones farmacéuticas de bromocriptina formuladas con o sin estearato de Mg y lactosa, se fabricaron varias formulaciones diferentes de bromocriptina (por ejemplo, comprimidos) por procedimientos estándar de mezclado y formación de comprimidos conocidos en la técnica:

Formulación A: Formulación comprimida de bromocriptina con estearato de Mg y lactosa. 0,945 mg de mesilato de bromocriptina; 9,00 mg de almidón de maíz 1500; 1,350 mg de ácido cítrico anhidro; 77,58 mg de lactosa anhidra; 0,450 mg de dióxido de silicio; 0,675 mg de estearato de magnesio.

Formulación B: Formulación comprimida de bromocriptina con estearato de Mg sustituido por ácido esteárico y lactosa sustituida por manitol. 0,945 mg de mesilato de bromocriptina; 9,00 mg de almidón de maíz 1500; 1,350 mg de ácido cítrico anhidro; 77,58 mg de manitol anhidro; 0,450 mg de dióxido de silicio; 1,350 mg de ácido esteárico.

Formulación C: Formulación comprimida de bromocriptina con estearato de Mg sustituido por aceite de ricino sólido y lactosa sustituida por manitol. 0,945 mg de mesilato de bromocriptina; 9,00 mg de almidón de maíz 1500; 1,350 mg de ácido cítrico anhidro; 77,58 mg de manitol anhidro; 0,450 mg de dióxido de silicio; 0,675 mg de aceite de ricino sólido.

Las formulaciones de bromocriptina fabricadas se colocaron en recipientes sellados y se sometieron subsecuentemente a un entorno de 40 °C y 75 % de humedad relativa por seis semanas. Después de seis semanas de exposición a este medio, se disolvieron las formulaciones y se analizó su contenido en bromocriptina (el principal degradante de la bromocriptina) por análisis de HPLC. En relación con la Formulación A de bromocriptina (que contenía estearato de Mg y lactosa), la Formulación B de bromocriptina (con ácido esteárico en sustitución del estearato de Mg y manitol en sustitución de la lactosa) y la Formulación C de bromocriptina (con aceite de ricino sólido en sustitución del estearato de Mg y manitol en sustitución de la lactosa) mostraron una reducción en la cantidad del producto de degradación de la bromocriptina (es decir, bromocriptinina) en las formulaciones de 63 % y 88 %, respectivamente.

Ejemplo 6. Preparación, estabilidad y disolución de formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina micronizado preparadas con varios lubricantes.

Se prepararon formulaciones farmacéuticas de prueba de mesilato de bromocriptina micronizado (identificadas como Formulaciones A-E) usando mesilato de bromocriptina micronizado y diversos lubricantes. Los ingredientes usados para cada formulación se enlistan en la Tabla 8.

Tabla 8: Formulaciones farmacéuticas (PF, por sus siglas en inglés) de mesilato de bromocriptina (Formulaciones A-E) preparadas usando bromocriptina micronizada y varios lubricantes.

Formulación	A (control)		B		C		D		E	
Ingrediente	mg/PF	g/lote	mg/PF	g/lote	mg/PF	g/lote	mg/PF	g/lote	mg/PF	g/lote
Mesilato de bromocriptina (micronizado)	0,95	10,6	0,95	10,6	0,95	10,6	0,95	10,6	0,95	10,6
Almidón de maíz NF	9,00	99,9	9,00	99,9	9,00	99,9	9,00	99,9	9,00	100,0
Ácido cítrico NF	1,35	15,0	1,35	15,0	1,35	15,0	1,35	15,0	1,35	15,0
Lactosa anhidra NF	77,58	861,9	76,48	849,5	76,48	849,5	76,48	849,5	77,88	865,010
SiO ₂ coloidal NF	0,45	5,0	0,45	5,0	0,45	5,0	0,45	5,0	0,45	5,0
Estearato de magnesio NF	0,68	7,6							0,4	4,4
Ácido esteárico NF			1,8	20						
Estearilfumarato de sodio NF					1,8	20				
Aceite de ricino hidrogenado (KOLLIWAX® HCO)							1,8	20		15
Peso total	90,0	1000	90,0	1000	90,0	1000	90,0	1000	90,0	1000

Las formulaciones se almacenaron posteriormente a 25 ± 2 °C y 60 ± 5 % de RH, a 30 ± 2 °C y 65 ± 5 % de RH o a 40 ± 2 °C y 75 ± 5 % de RH por un máximo de 3 meses.

La impureza total de sustancias relacionadas en cada lote de formulaciones se midió por un método de HPLC se determinó al inicio del experimento (T = 0) y a los 1, 2 y/o 3 meses. Dado que la bromocriptina es sensible a la luz,

se usó cristalería ámbar para todas las preparaciones de solución. Para determinar la cantidad de sustancias relacionadas, se pesaron al menos 5 formulaciones para determinar el peso promedio de la formulación. Se pesó con exactitud una alícuota de la muestra molida equivalente a 3,5 formulaciones (2,8 mg de bromocriptina) y se transfirió cuantitativamente la muestra a un matraz volumétrico de 25 mL. Se añadió metanol acuoso (1:1 v/v, 15 mL) y la solución se sonicó por 10 minutos, posteriormente se diluyó hasta un volumen total de 25 mL y se mezcló bien. La solución de la muestra se filtró posteriormente y se analizó por HPLC de fase inversa usando una columna Waters 250 x 4,6 mm SUNFIRE C18 (tamaño de partícula de 5 µm), una fase móvil isocrática de amortiguador de fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,5)/acetonitrilo (1:1 v/v), una temperatura del automuestreador de 5 °C, un volumen de inyección de 100 µL, una tasa de flujo de 1,5 µL/min, temperatura ambiente de la columna y detección por absorción UV a 300 nm. Bajo estas condiciones, la bromocriptina eluye en aproximadamente 11-15 minutos y la impureza bromocriptinina eluye en aproximadamente 35-45 minutos (un tiempo de retención relativo de aproximadamente 2,6). La impureza de las sustancias relacionadas se calculó usando las fórmulas:

$$\begin{aligned} \% \text{ de Sustancias Relacionadas Individuales} &= A_i/A_t \times 100 \\ \% \text{ Total de Impurezas} &= \Sigma \text{ de } \% \text{ de Sustancias Relacionadas Individuales} \end{aligned}$$

en donde:

A_i = Área del pico de una sustancia individual relacionada en el cromatograma de la solución de muestra

A_t = Área total de todos los picos del cromatograma de la muestra, sin tener en cuenta la alteración del vacío ni los picos observados en el cromatograma del diluyente.

Los resultados de las pruebas de estabilidad se muestran en la Tabla 9 y en las Figuras 1A, 1B y 1C. La Figura 3 muestra cromatogramas típicos de una solución en blanco, una solución de referencia que contiene 0,112 mg/mL de mesilato de bromocriptina y una solución de muestra.

Tabla 9: Medición de sustancias relacionadas en formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina (Formulaciones A-E) preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes.

Formulación	Condiciones	Sustancias relacionadas (%)			
		T = 0	T = 1 mes	T = 2 meses	T = 3 meses
A (control)	40 °C/75 % de RH	0,4	3,8	7,3	11,0
	30 °C/65 % de RH		---	---	3,1
	25 °C/60 % de RH		---	---	1,6
B	40 °C/75 % de RH	0,6	3,9	5,8	No probado
C	40 °C/75 % de RH	0,7	2,0	3,0	4,9
	30 °C/65 % de RH		---	---	1,6
	25 °C/60 % de RH		---	---	1,3
D	40 °C/75 % de RH	0,2	0,4	0,5	2,5
	30 °C/65 % de RH		---	---	0,4
	25 °C/60 % de RH		---	---	0,4
E	40 °C/75 % de RH	0,3	2,4	4,0	5,6
	30 °C/65 % de RH		---	---	1,8
	25 °C/60 % de RH		---	---	0,9

Los resultados resumidos en la Tabla 9 también se muestran en las Figuras 1A, 1B y 1C.

La Figura 1A muestra una gráfica de las impurezas totales de sustancias relacionadas medida para las formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina (Formulaciones A-E) preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes al inicio del experimento (T = 0) y después de su almacenamiento a 40 ± 2 °C y 75 ± 5 % de RH por 1, 2 o 3 meses.

La Figura 1B muestra una gráfica de las impurezas totales de sustancias relacionadas medida para las formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina (Formulaciones A y C-E) preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes al inicio del experimento (T = 0) y después de su almacenamiento a 30 ± 2 °C y 65 ± 5 % de RH por 3 meses.

La Figura 1C muestra una gráfica de las impurezas totales de sustancias relacionadas medida para las formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina (Formulaciones A y C-E) preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y diversos lubricantes al inicio del experimento (T = 0) y después de su almacenamiento a 25 ± 2 °C y 60 ± 5 % de RH por 3 meses.

Los resultados de este estudio demuestran que la sustitución, dentro de la formulación de bromocriptina micronizada en comprimidos como se describe, del estearato de magnesio (Formulación A) por ácido esteárico (Formulación B), estearilfumarato de sodio (Formulación C), o aceite de ricino hidrogenado (Formulación D) en la misma formulación de bromocriptina micronizada (y todas conteniendo lactosa y ácido cítrico) potenciaron notablemente la estabilidad de la bromocriptina micronizada al calor y la humedad a lo largo del periodo de prueba bajo las condiciones de prueba empleadas.

Además de comprobar la presencia de impurezas, se realizaron pruebas de disolución de las Formulaciones A y C-E al inicio del experimento ($T = 0$) y después de su almacenamiento a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de RH por 3 meses. Los resultados de las pruebas de disolución se muestran en la Tabla 10. Las muestras se usaron para la prueba en el Aparato Tipo 2 de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ con la muestra extraída a los 30 minutos. El mesilato de bromocriptina en la muestra se cuantificó por HPLC como se describe anteriormente.

Tabla 10: Disolución de formulaciones farmacéuticas de mesilato de bromocriptina (Formulaciones A y C-E) preparadas usando mesilato de bromocriptina micronizado y varios lubricantes después de 30 min. (Aparato USP tipo 2, 50 RPM) en ácido clorhídrico 0,1 N A $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ antes y después de almacenamiento a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60 \pm 5\%$ de RH por 3 meses.

Formulación	T = 0	T = 3 meses
A	104,0 %	102,3 %
C	103,6 %	100,9 %
D	103,9 %	98,7 %
E	106,2 %	100,9 %

Ejemplo 7.

El ácido cítrico se disolvió, en recipientes de reacción separados, en metanol, etanol o butanol a aproximadamente 4 mg por mL a temperatura ambiente. La bromocriptina base libre se disolvió en recipientes de reacción separados en metanol, etanol o butanol a aproximadamente 12 mg por 5-30 mL. Las soluciones orgánicas similares de ácido cítrico y de bromocriptina (es decir, etanol-etanol, metanol-metanol, butanol-butanol) se mezclaron posteriormente en una cantidad equimolar de bromocriptina y citrato. Las tres soluciones resultantes se agitaron por aproximadamente 2-24 horas a temperatura ambiente hasta que el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto sólido resultante en cada recipiente de reacción contiene citrato de bromocriptina.

Ejemplo 8. Solubilidad del citrato de bromocriptina en relación con el mesilato de bromocriptina.

Se añadieron muestras sólidas de cantidades iguales de mesilato de bromocriptina y citrato de bromocriptina, bajo distintas condiciones de pH, a volúmenes iguales de agua o soluciones acuosas/orgánicas en diferentes recipientes y se valoró la disolución de las muestras de bromocriptina (solubilidad acuosa) a lo largo del tiempo. Se observó que el citrato de bromocriptina se disolvió mucho más rápidamente y con una solubilidad significativamente mayor (mayor cantidad de mg de bromocriptina disueltos por mL de agua en la forma de sal de citrato contra la de mesilato) en comparación con el mesilato de bromocriptina.

Ejemplo 9. Disolución de ácido cítrico en etanol y bromocriptina base libre en un disolvente orgánico en recipientes de reacción separados.

Las soluciones orgánicas de ácido cítrico y de bromocriptina se mezclaron posteriormente en una cantidad equimolar de bromocriptina y citrato. La solución resultante se agitó por aproximadamente 2- 24 horas a baja temperatura y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto sólido resultante contenía citrato de bromocriptina, 7 veces más soluble en agua a 20°C que el mesilato de bromocriptina.

Ejemplo 10. Efecto de los componentes en la estabilidad y solubilidad de las formulaciones de bromocriptina.

Se fabricaron diferentes formulaciones farmacéuticas de bromocriptina con inclusión/sustitución variable de los constituyentes, como se describe en la Tabla 11 (a continuación) y en las descripciones en la presente contra una formulación tradicional de mesilato de bromocriptina, como se describe en la Tabla 1. La estabilidad y solubilidad de las formulaciones se valoran contra una formulación tradicional de mesilato de bromocriptina, como se describe en la Tabla 1. En relación con la formulación farmacéutica tradicional como se describe en la Tabla 1, se observa que la formulación farmacéutica de citrato de bromocriptina, ácido graso o triglicérido, sacárido de cadena corta que no es lactosa y ácido cítrico presenta una mejor estabilidad al calor y a la humedad (probada a 40°C y 75% de RH) y solubilidad en agua (a 20°C) contra la formulación farmacéutica tradicional de mesilato de bromocriptina y también contra 1, 2 o 3 combinaciones cualesquiera de componentes de la formulación farmacéutica de citrato de bromocriptina, ácido graso o triglicérido, sacárido de cadena corta que no es lactosa y ácido cítrico.

Tabla 11: Efecto de los componentes en la estabilidad y solubilidad de las formulaciones de bromocriptina.

Componentes de la formulación				Mejora relativa de la estabilidad al calor y la humedad contra la formulación farmacéutica tradicional de mesilato de bromocriptina*	Mejora relativa de la solubilidad en agua contra la formulación farmacéutica tradicional de mesilato de bromocriptina*
Mesilato de bromocriptina o citrato de bromocriptina	Ácido graso tal como ácido esteárico o triglicérido sustituido por estearato de Mg	Sacárido de cadena corta tal como el manitol sustituido por lactosa	Ácido cítrico		
Mesilato de bromocriptina ¹	✓			++ ²	
		✓		+	-
			✓	++	++
	✓	✓		+++	-
	✓		✓	++++	++
		✓	✓	+++	++
	✓	✓	✓	++++++	++
	✓			++	+++
Citrato de bromocriptina ¹		✓		+	+++
			✓	++	+++++
	✓	✓		+++	+++
	✓		✓	++++	+++++
		✓	✓	+++	+++++
	✓	✓	✓	++++++	+++++

*Formulación farmacéutica tradicional de mesilato de bromocriptina como se describe en la Tabla 1. ¹La bromocriptina puede estar micronizada o no. ²cada + representa una mejora cuantitativa y un - representa ningún cambio.

5 Ejemplo 11.

Procedimiento para mezclar las formulaciones VS-55F-A, B, C, D:

Guía de formulación para VS-55F-A:

10

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,50	1,500	0,075
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	3,000	0,150
HPC Klucel EF Pharm	5,00	5,000	0,250
Avicel Ph102	34,50	34,500	1,725
Croscarmelosa de sodio	7,00	7,000	0,350
Manitol	47,00	47,000	2,350
Sílice pirógena	1,00	1,000	0,050
Ácido esteárico	1,00	1,000	0,050
Total	100,00	100,000	5,000

Procedimiento para mezclar la formulación VS-SSF-A:

15

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,075 gramos de bromocriptina y 0,150 gramos de ácido cítrico. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

20

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,250 gramos de Klucel EF Pharm, 0,350 gramos de croscarmelosa y 0,050 de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

25

Después de rodar por 10 minutos se dejó de mezclar y a la mezcla se añadieron 1,725 gramos de Avicel PH 102, y 2,350 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

30

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,050 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por dos minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la mayor presión tolerable para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda convexa de 6 mm con un promedio de peso de aproximadamente 0,100 +/- 5 % gramos.

Guía de formulación para VS-55F-B:

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,43	1,000	0,050
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
HPC Klucel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	34,57	24,200	1,210
Croscarmelosa de sodio	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-55F-B:

- 5 Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,050 gramos de bromocriptina y 0,105 gramos de ácido cítrico. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.
- 10 Después de rodar por 5 minutos se dejó de mezclar y a la mezcla se añadieron 0,175 gramos de Klucel EF Pharm, 0,245 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.
- 15 Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,725 gramos de Avicel PH 102 y 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.
- 20 Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por cinco minutos.
- 25 Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la máxima presión tolerable para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda convexa de 6 mm con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Resultados y observaciones para VS-55F-B:

- 30 La dureza de la formulación fue de aproximadamente 58,84-67,67 N [6,0-6,9 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 3,17-3,65 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad de los contenidos no se ajusta a las especificaciones.

Guía de formulación para VS-55F-C:

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,43	1,000	0,050
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
HPC Klucel EF Pharm	3,57	2,500	0,125
Avicel Ph102	34,57	24,200	1,210
Croscarmelosa de sodio	8,43	5,900	0,295
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-55F-C:

- 40 Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,050 gramos de bromocriptina y 0,105 gramos de ácido cítrico. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 5 minutos se dejó de mezclar y a la mezcla se añadieron 0,125 gramos de Klucel EF Pharm, 0,295 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,210 gramos de Avicel PH 102 y 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por cinco minutos.

Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la máxima presión tolerable para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda convexa de 6 mm con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Resultados y observaciones para VS-54F-C:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 68,65-78,45 N [7-8 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 3,17-3,83 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Guía de formulación para VS-55F-D (53F-D.1):

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
VS1001	1,50	1,500	0,075
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	3,000	0,150
HPC Klucel EF Pharm	5,00	5,000	0,250
Avicel Ph102	34,50	34,500	1,725
Croscarmelosa de sodio	7,00	7,000	0,350
Sorbitol	47,00	47,000	2,350
Sílice pirógena	1,00	1,000	0,050
Ácido esteárico	1,00	1,000	0,050
Total	100,00	100,000	5,000

Procedimiento para mezclar la formulación VS-55F-D:

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,075 gramos de bromocriptina y 0,150 gramos de ácido cítrico. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,250 gramos de Klucel EF Pharm, 0,350 gramos de croscarmelosa y 0,050 de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos se dejó de mezclar y a la mezcla se añadieron 1,725 gramos de Avicel PH 102, y 2,350 gramos de sorbitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 10 minutos.

Después de rodar por 10 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,050 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por dos minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a la mayor presión tolerable para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda convexa de 6 mm con un promedio de peso de aproximadamente 0,100 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Resultados y observaciones para VS-54F-B.1:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 156,91-161,81 N [16-16,5 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 8,67-9,0 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Procedimiento para mezclar las formulaciones VS-56F-A, B, C, D, E y F:**Guía de formulación para VS-56F-A:**

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
Mesilato de bromocriptina	1,43	1,000	0,050
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
Mentol	0,50	0,350	0,018
HPC Klucel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	34,07	23,850	1,193
Croscarmelosa de sodio	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-56F-A:

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,050 gramos de bromocriptina 0,105 gramos de ácido cítrico, 0,018 gramos de mentol y 0,175 gramos de Klucel EF Pharm. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,193 gramos de Avicel PH 102, 0,245 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a una presión menor a la máxima para el TDP 1.5 (aproximadamente 0,75 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Después de completar las pruebas de dureza de ejecución, pruebas de desintegración, y se hicieron observaciones.

Resultados y observaciones para VS-56F-A:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 27,46 N [2,8 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 1,5 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Conclusión para VS-56F-A:

La formulación cumple las especificaciones de uniformidad de contenido y desintegración. Se evaluará la liberación del API en la formulación comprimida.

Guía de formulación para VS-56F-B:

Nombre del excipiente	% de	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
-----------------------	------	-----------	-------------------------------------

	Relación		
Mesilato de bromocriptina	2,14	1,500	0,075
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
Mentol	0,50	0,350	0,018
HPC Klucel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	33,36	23,350	1,168
Croscarmelosa de sodio	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-56F-B:

5 Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,075 gramos de Bromocriptina 0,105 gramos de ácido cítrico, 0,018 gramos de mentol y 0,175 gramos de Klucel EF Pharm. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

10 Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,168 gramos de Avicel PH 102, 0,245 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

15 Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

20 Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

25 Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a una presión menor a la máxima para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Resultados y observaciones para VS-56F-B:

30 La dureza de la formulación fue de aproximadamente 38,25 N [3,9 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 1,38 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

35 Conclusión para VS-56F-B:

La formulación cumple las especificaciones de uniformidad de contenido y desintegración. Se evaluará la liberación del API en la formulación comprimida.

40 Guía de formulación para VS-56F-C:

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
VS1001	1,43	1,000	0,050
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
Mentol	0,50	0,350	0,018
HPC Klucel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	34,07	23,850	1,193
Explotab	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-56F-C:

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,050 gramos de bromocriptina 0,105 gramos de ácido cítrico, 0,018 gramos de mentol y 0,175 gramos de Klucel EF Pharm. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,193 gramos de Avicel PH 102, 0,245 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a una presión menor a la máxima para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Resultados y observaciones para VS-56F-C:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 29,42-34,32 N [3-3,5 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 1,33 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Conclusión para VS-56F-C:

La formulación cumple las especificaciones de uniformidad de contenido y desintegración. Se evaluará la liberación del API en la formulación comprimida.

Guía de formulación para VS-56F-D:

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
VS1001	1,43	1,000	0,050
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
PEG 3350	0,14	0,100	0,005
HPC Klucel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	34,43	24,100	1,205
Explotab	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-56F-D:

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,050 gramos de bromocriptina 0,105 gramos de ácido cítrico, 0,005 gramos de PEG 3350 y 0,175 gramos de Klucel EF Pharm. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,205 gramos de Avicel PH 102, 0,245 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a una presión menor a la máxima para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Resultados y observaciones para VS-56F-D:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 37,27 N [3,8 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 1,08 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Conclusión para VS-56F-D:

La formulación cumple las especificaciones de uniformidad de contenido y desintegración. Se evaluará la liberación del API en la formulación comprimida.

Guía de formulación para VS-56F-E:

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
VS1001	2,14	1,500	0,075
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
Mentol	0,50	0,350	0,018
HPC Klucel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	33,36	23,350	1,168
Explotab	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-56F-E:

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,075 gramos de Bromocriptina 0,105 gramos de ácido cítrico, 0,018 gramos de mentol y 0,175 gramos de Klucel EF Pharm. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,168 gramos de Avicel PH 102, 0,245 gramos de Explotab y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a una presión menor a la máxima para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Resultados y observaciones para VS-56F-E:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 39,23 N [4,0 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 1,5 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Conclusión para VS-56F-E:

La formulación cumple las especificaciones de uniformidad de contenido y desintegración. Se evaluará la liberación del API en la formulación comprimida.

Guía de formulación para VS-56F-F:

Nombre del excipiente	% de Relación	Peso (mg)	Excipientes para 50 comprimidos (g)
VS1001	1,43	1,000	0,050
Ácido cítrico (Anhidro)	3,00	2,100	0,105
Mentol	0,50	0,350	0,018
PEG 3350	0,14	0,100	0,005
HPC KluCel EF Pharm	5,00	3,500	0,175
Avicel Ph102	33,93	23,750	1,188
Croscarmelosa de sodio	7,00	4,900	0,245
Manitol	47,00	32,900	1,645
Sílice pirógena	1,00	0,700	0,035
Ácido esteárico	1,00	0,700	0,035
Total	100,00	70,000	3,500

Procedimiento para mezclar la formulación VS-56F-F:

Se cargó un matraz redondo de 50 mL con tapón con 0,050 gramos de bromocriptina 0,105 gramos de ácido cítrico, 0,018 gramos de mentol, 0,005 gramos de PEG 3350, y 0,175 gramos de KluCel EF Pharm. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 1,188 gramos de Avicel PH 102, 0,245 gramos de croscarmelosa y 0,035 gramos de sílice pirógena. Posteriormente, se agitó enérgicamente la mezcla por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron 1,645 gramos de manitol. Posteriormente, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y se colocó en el rodillo, en donde se dejó rodar (a la máxima velocidad) por 5 minutos.

Después de rodar por 5 minutos, se dejó de mezclar y se añadieron a la mezcla 0,035 gramos de ácido esteárico. Después de añadir el ácido esteárico, la mezcla se agitó enérgicamente por unos segundos y, posteriormente, se dejó rodar a la máxima velocidad por 5 minutos.

Después de rodar por cinco minutos, la mezcla se cargó en el alimentador de la prensa para comprimidos. Posteriormente, la mezcla se prensó en comprimidos a una presión menor a la máxima para el TDP 1.5 (aproximadamente 1,5 MPa [toneladas] de presión). La forma del comprimido fue redonda y plana, de 6 mm, con un promedio de peso de aproximadamente 0,070 +/- 5 % gramos.

Después de completar la ejecución se realizaron pruebas de dureza, pruebas de desintegración y observaciones.

Resultados y observaciones para VS-56F-F:

La dureza de la formulación fue de aproximadamente 37,27 N [3,8 kp]. La apariencia de los comprimidos fue de color blanco. El tiempo de desintegración de esta formulación fue de aproximadamente 1,5 minutos. Las propiedades de flujo de esta mezcla de granulación fueron adecuadas para su uso en una prensa de alimentación por gravedad. La uniformidad del contenido se ajustó a las especificaciones.

Conclusión para VS-56F-F:

La formulación cumple las especificaciones de uniformidad de contenido y desintegración. Se evaluará la liberación del API en la formulación comprimida.

Ejemplo 11.

Se realizaron dos estudios de disolución en las formulaciones de comprimidos producidas en este proyecto, como se muestra a continuación (Conjunto 1 y 2):

1er Conjunto (4 comprimidos)

VS-ER-NL-55F-A (1,5 % de BC)
 VS-ER-NL-55F-B (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-55F-C (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-55F-D.1 (1,5 % de BC)

2do Conjunto (6 comprimidos)

VS-ER-NL-56F-A (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-56F-B (2,14 % de BC)
 VS-ER-NL-56F-C (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-56F-D (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-56F-E (2,14 % de BC)
 VS-ER-NL-56F-F (1,43 % de BC)

Descripción de método de HPLC:

A continuación se describen las condiciones de HPLC (instrumento, ajustes, etc.) para el análisis de las muestras.

Columna: Waters Symmetry Shield RP18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm P/N 186000180

Fase móvil A: 0,1 % de TFA en Agua

Fase Móvil B: 0,1 % de TFA en Acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo	% de B
0	20
5	35
20	40
21	20
25	20

Flujo: 1 mL/min

Detección UV: 300 nm

Diluyente: 0,5 % de Ácido cítrico

Temperatura del horno de columna: 30 °C

Volumen de inyección: 100 µL; Bandeja de muestras a 5 °C.

Preparación de estándares para HPLC:

Se preparó una solución madre primaria pesando con exactitud y disolviendo 30 mg de BC en un matraz volumétrico de 25 mL (Diluyente - 0,5 % ácido cítrico; aproximadamente 1,2 mg/mL).

Se preparó una solución madre secundaria tomando 1 mL de la solución madre primaria y diluyéndola a 10 mL en un matraz volumétrico (aproximadamente 0,12 mg/mL).

Se tomaron diferentes volúmenes de la solución madre secundaria en matraces volumétricos separados de 10 mL para preparar los patrones que se inyectaron directamente para la curva de calibración. A continuación se indican los volúmenes y las concentraciones aproximadas;

0,125 mL = aproximadamente 0,0015 mg/mL;
 0,250 mL = aproximadamente 0,003 mg/mL;
 0,500 mL = aproximadamente 0,006 mg/mL;
 1,000 mL = aproximadamente 0,012 mg/mL;
 1,500 mL = aproximadamente 0,018 mg/mL.

Se desarrolló una hoja de cálculo para trazar el área contra las concentraciones de los estándares. La pendiente y la intersección de esta ecuación lineal se usaron para calcular las concentraciones de cada uno de los puntos de extracción en las series de disolución.

Método de disolución:

De cada uno de los lotes como se describe anteriormente, se pesaron 11 comprimidos y se añadieron a 1000 mL de solución de ácido cítrico al 0,5 % a 37 °C. El aparato de disolución se configuró con paletas a 100 RPM (Aparato 2).

Para la primera serie de experimentos como se describe anteriormente, se extrajeron muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Los puntos de extracción para la segunda serie de experimentos fueron más frecuentes y se realizaron en puntos temporales más tempranos en un intento de captar la liberación más rápida del fármaco. Estos puntos temporales fueron los siguientes: 5, 7,5, 10, 15, 30 y 60.

Para cada punto de extracción, se tomó una muestra de aproximadamente 1 mL de la solución. Las muestras se centrifugaron para eliminar cualquier partícula y el sobrenadante se inyectó directamente.

Las curvas de solubilidad se trazaron en la hoja de cálculo. La concentración se determinó usando la curva de calibración y el porcentaje de liberación se determinó usando el peso total de los 11 comprimidos y el porcentaje de CB.

Resultados de las pruebas de disolución de las series 55F y 56F 55F:
Resultados de las series:
1er Conjunto (4 comprimidos):

VS-ER-NL-55F-A (1,5 % de BC)
 VS-ER-NL-55F-B (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-55F-C (1,43 % de BC)
 VS-ER-NL-55F-D.1 (1,5 % de BC)

Gráfica 1. Curva de calibración de las pruebas de disolución de la serie 55F.

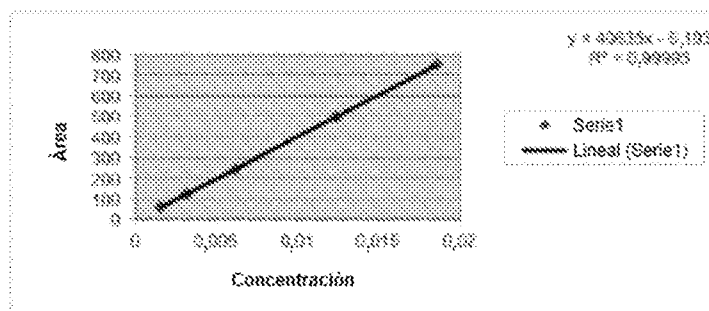
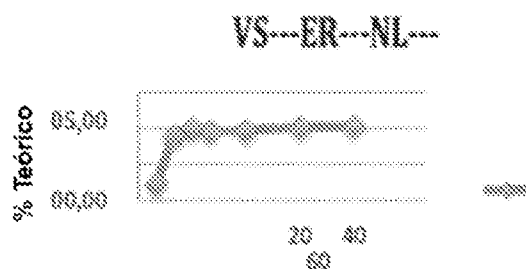


Tabla 1: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-A (1,5 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
5	616,8	0,015331526	15,33	92,38
10	661,1	0,016421725	16,42	98,95
15	667,8	0,016586608	16,59	99,94
20	665,9	0,016539851	16,54	99,66
30	666,4	0,016552155	16,55	99,74
45	669,0	0,01661614	16,62	100,12

Gráfica 2. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-A (1,5 % de BC).



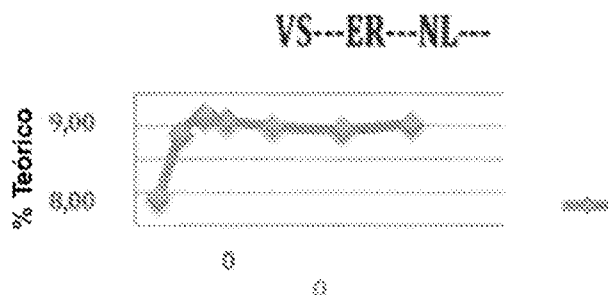
Conclusión para VS-ER-NL-55F-A (1,5 % de BC):

El comprimido se presentará para su uso en estudios con animales.

Tabla 2: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-B (1,43 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
5	425,9	0,010633579	10,63	95,80
10	434,7	0,010850142	10,85	97,75
15	437,3	0,010914127	10,91	98,33
20	436,5	0,010894439	10,89	98,15
30	435,8	0,010877212	10,88	98,00
45	435,4	0,010867369	10,87	97,91
60	436,1	0,010884595	10,88	98,06

Gráfica 3. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-B (1,43 % de BC).



Conclusión para VS-ER-NL-55F-B (1,43 % de BC):

El comprimido se presentará para su uso en estudios con animales.

Tabla 3: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-C (1,43 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
5	437,3	0,010914127	10,91	99,02
10	442,7	0,011047018	11,05	100,22
15	439,3	0,010963346	10,96	99,46
20	441,5	0,011017486	11,02	99,96
30	442,7	0,011047018	11,05	100,22
45	441,9	0,01102733	11,03	100,04

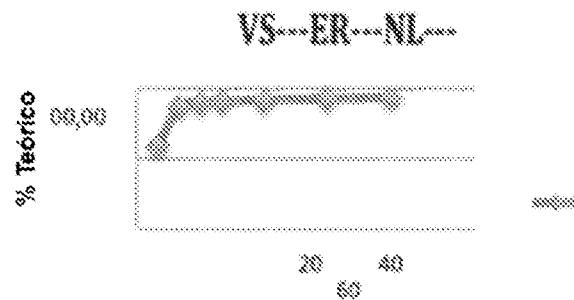
Gráfica 4. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-C (1,43 % de BC).



Tabla 4: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-D (1,43 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
5	389	0,009725489	9,73	59,02
10	579,9	0,014423436	14,42	87,53
15	596,5	0,014831954	14,83	90,01
20	603	0,014991915	14,99	90,98
30	608,4	0,015124806	15,12	91,79
45	616,2	0,01531676	15,32	92,96

Gráfica 5. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-55F-D (1,5 % de BC).



Conclusión para VS-ER-NL-55F-D (1,5 % de BC):

El comprimido funciona de la misma manera que en el experimento anterior.

Resultados de la serie 56F:

2do Conjunto (6 comprimidos)

- VS-ER-NL-56F-A (1,43 % de BC)
- VS-ER-NL-56F-B (2,14 % de BC)
- VS-ER-NL-56F-C (1,43 % de BC)
- VS-ER-NL-56F-D (1,43 % de BC)
- VS-ER-NL-56F-E (2,14 % de BC)
- VS-ER-NL-56F-F (1,43 % de BC)

Gráfica 6. Curva de calibración para las pruebas de disolución de la serie 56F.

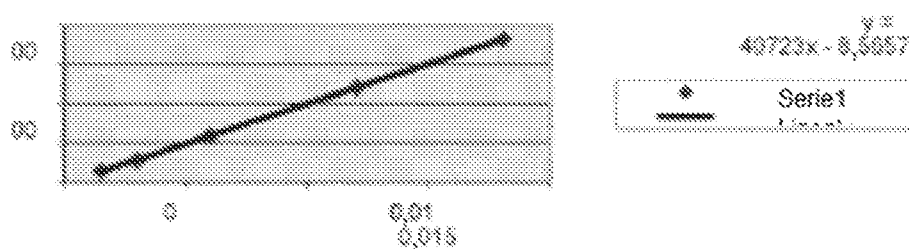
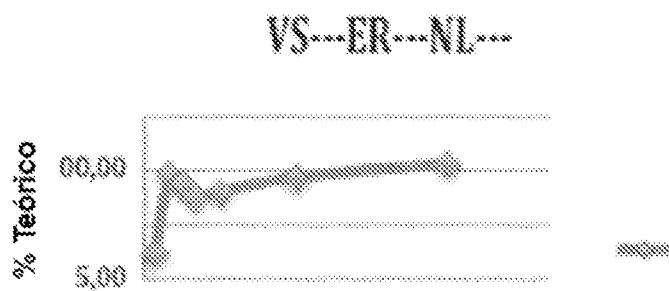


Tabla 5: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-A (1,43 % de BC):

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
2	395,7	0,009927212	9,93	87,29
5	429,7	0,010762121	10,76	94,63
7,5	425,4	0,010656529	10,66	93,70
10	420	0,010523926	10,52	92,54
15	422,4	0,010582861	10,58	93,05
30	428,5	0,010732653	10,73	94,37
60	434,4	0,010877535	10,88	95,65

Gráfica 7. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-A (1,43 % de BC).



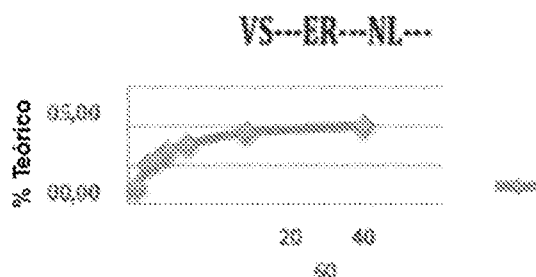
Conclusión para VS-ER-NL-56F-B (2,14 % de BC):

El comprimido se someterá a pruebas con animales.

Tabla 6: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-B (2,14 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
2	618,1	0,0153885	15,39	92,16
5	638,4	0,01588699	15,89	95,14
7,5	643,4	0,016009771	16,01	95,88
10	650,1	0,016174297	16,17	96,86
15	655,3	0,016301989	16,30	97,63
30	665,6	0,016554917	16,55	99,14
60	671,4	0,016697343	16,70	99,99

Gráfica 8. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-B (2,14 % de BC).



Conclusión para VS-ER-NL-56F-B (2,14 % de BC):

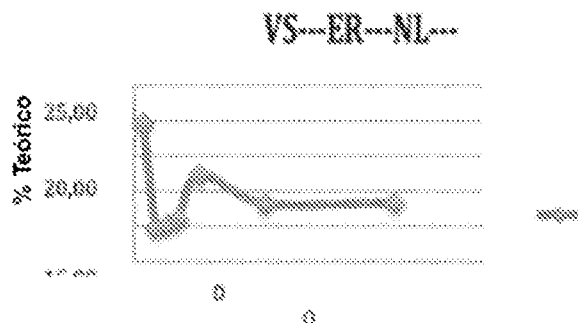
El comprimido se someterá a pruebas con animales.

Tabla 7: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-C (1,43 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
2	491,3	0,01227478	12,27	119,58
5	429	0,010744931	10,74	104,68

7,5	431,2	0,010798955	10,80	105,21
10	434,2	0,010872623	10,87	105,92
15	461,2	0,01153564	11,54	112,38
30	443,8	0,011108363	11,11	108,22
60	444,4	0,011123096	11,12	108,36

Gráfica 9. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-C (1,43 % de BC).



5

Conclusión para VS-ER-NL-56F-C (1,43 % de BC):

El comprimido se someterá a pruebas con animales.

10

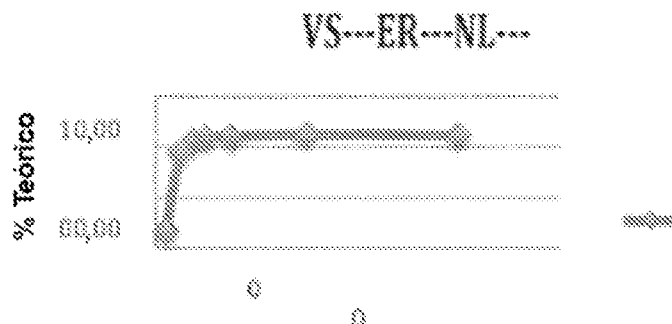
Resultados:

Tabla 8: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-D (1,43 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
2	372,5	0,009357509	9,36	83,43
5	444,2	0,011118185	11,12	99,13
7,5	454,4	0,011368658	11,37	101,37
10	457,3	0,011439871	11,44	102,00
15	457,9	0,011454604	11,45	102,13
30	459,5	0,011493894	11,49	102,48
60	459	0,011481616	11,48	102,37

15

Gráfica 10. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-D (1,43 % de BC).



20

Conclusión para VS-ER-NL-56F-D (1,43 % de BC):

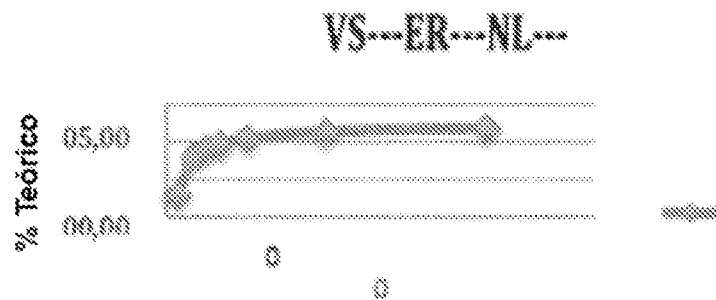
El comprimido se someterá a pruebas con animales.

Tabla 9: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-E (2,14 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
2	636	0,015828055	15,83	92,86
5	671,8	0,016707166	16,71	98,02

7,5	679,7	0,016901159	16,90	99,16
10	683,1	0,01698465	16,98	99,65
15	688,7	0,017122164	17,12	100,45
30	694,8	0,017271957	17,27	101,33
60	698,9	0,017372637	17,37	101,92

Gráfica 11. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-E (2,14 % de BC).



5

Conclusión para VS-ER-NL-56F-F (2,14 % de BC):

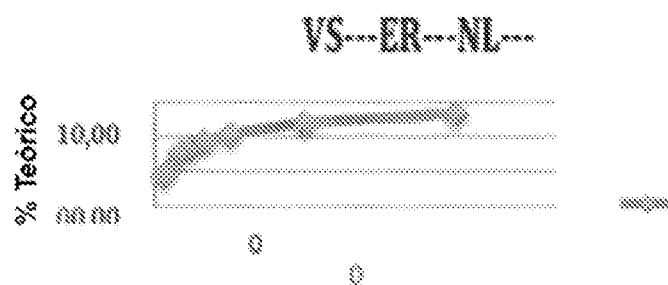
El comprimido se someterá a pruebas con animales.

10

Tabla 10: Resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-F (1,43 % de BC).

Tiempo (minutos)	Área	Concentración del vial	Concentración (mg)	% Teórico de liberación
2	402,7	0,010099105	10,10	89,27
5	430,4	0,01077931	10,78	95,28
7,5	438,8	0,010985582	10,99	97,11
10	446,2	0,011167297	11,17	98,71
15	454,8	0,01137848	11,38	100,58
30	470,6	0,011766467	11,77	104,01
60	483	0,012070964	12,07	106,70

Gráfica 12. Gráfica de los resultados de las pruebas de disolución para VS-ER-NL-56F-F (1,43 % de BC).



15

Conclusión para VS-ER-NL-56F-F (1,43 % de BC):

El comprimido se someterá a pruebas con animales.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, que comprende citrato de bromocriptina y un monosacárido o disacárido que no es lactosa, ácido cítrico y un triglicérido.
2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el triglicérido es aceite de ricino.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el citrato de bromocriptina está presente en una cantidad que proporciona una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de bromocriptina.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica está libre de magnesio o lactosa, o en donde la formulación farmacéutica comprende un comprimido o una forma de dosificación oral.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el monosacárido es manitol, y/o en donde la formulación farmacéutica comprende un comprimido o una forma de dosificación oral.
6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1; en donde el monosacárido que no es lactosa es manitol, y en donde la formulación farmacéutica está sustancialmente libre o exenta de magnesio o lactosa.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la formulación farmacéutica comprende un comprimido o una forma de dosificación oral.
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en donde el citrato de bromocriptina está presente en una cantidad que proporciona una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg de citrato de bromocriptina.
9. Un método para reducir la degradación de una formulación farmacéutica, que comprende citrato de bromocriptina, que comprende preparar la formulación farmacéutica de modo tal que la formulación farmacéutica esté sustancialmente libre o exenta de magnesio y lactosa y contiene un triglicérido.
10. Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos incluyendo arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, norepinefrina plasmática elevada, factores inflamatorios cardiovasculares elevados, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, hiperfagia, hiperglucemia hiperlipidemia e hipertensión o tensión arterial alta, aumento de los niveles plasmáticos postprandiales de triglicéridos o ácidos grasos libres, aumento del estrés oxidativo celular o indicadores plasmáticos del mismo aumento del estado hipercoagulativo circulante, enfermedad renal, incluida la insuficiencia renal, esteatosis hepática, prediabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, y diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM).
11. Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la formulación farmacéutica se administra para aumentar la actividad dopaminérgica del sistema nervioso central en el momento del día de su pico circadiano natural en individuos sanos de la misma especie y sexo; y opcionalmente en donde la formulación farmacéutica se administra para aumentar la actividad dopaminérgica dentro de las 4 horas siguientes a la vigilia.
12. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 contiene al menos 0,1 mg de citrato de bromocriptina, 0,1-10 % de ácido cítrico, 30-90 % de monosacárido o disacárido que no es lactosa, y 0,2-10 % de triglicérido y opcionalmente comprende 60-90 % de monosacárido o disacárido que no es lactosa.
13. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en donde la formulación farmacéutica contiene no más de 3 % de sustancias relacionadas totales, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después de almacenar la formulación a una temperatura de 40 ± 2 °C a aproximadamente 70 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 6 semanas.
14. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 o 4, en donde la formulación farmacéutica contiene no más de 5 % de bromocriptina, como se determina por análisis de HPLC usando detección de absorción UV a 300 nm después del almacenamiento de la formulación farmacéutica a una temperatura de 25 ± 2 °C a aproximadamente 60 ± 5 % de humedad relativa por aproximadamente 18 meses.
15. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 o 4, en donde la formulación proporciona un perfil de disolución, cuando se prueba en el Aparato Tipo 2 del Método de Paletas de la USP a 50 RPM en 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N a aproximadamente 37 °C, en donde al menos aproximadamente 80 % del citrato de bromocriptina se ha liberado en aproximadamente 30 minutos.

DIBUJOS

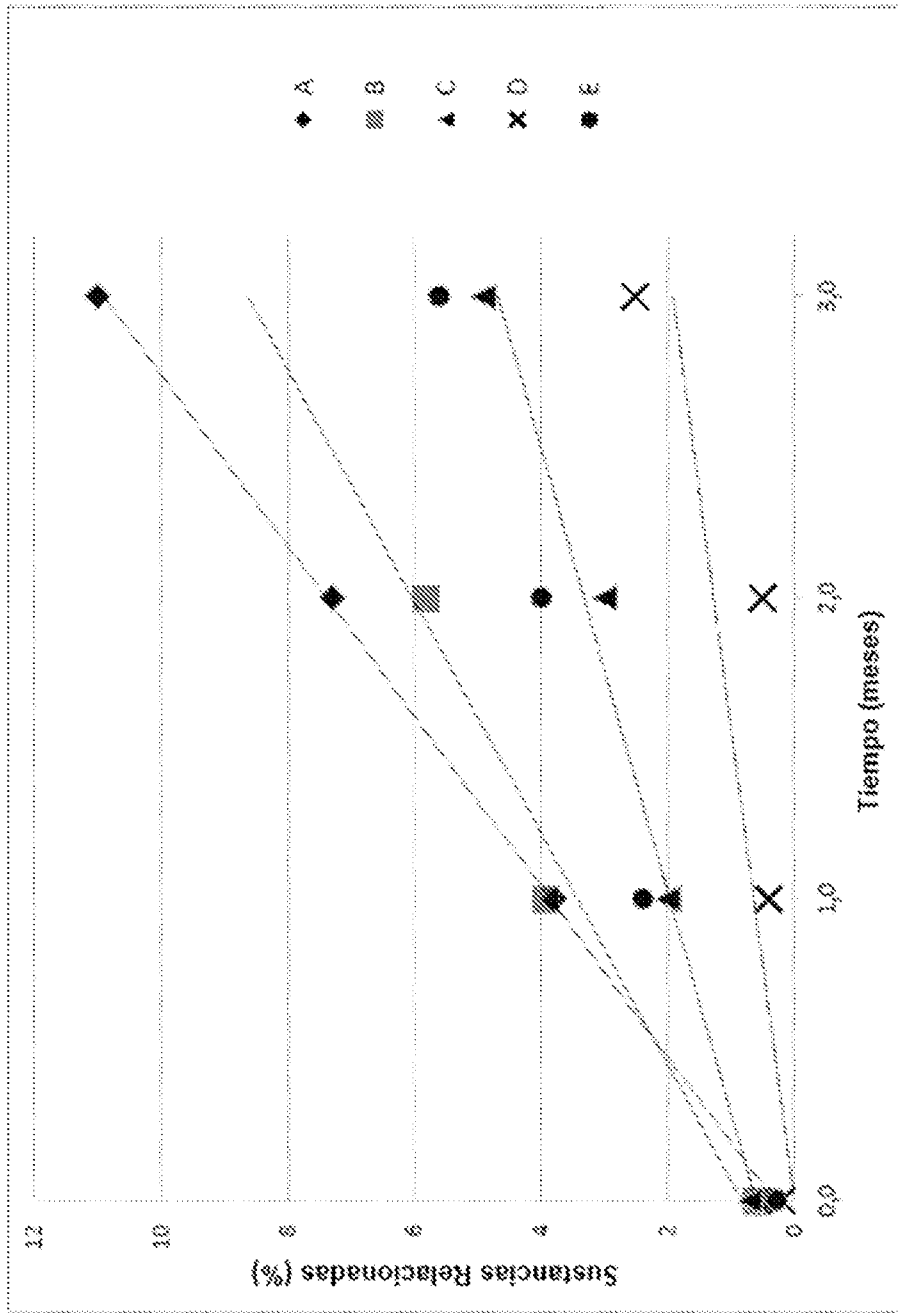


FIGURA 1A

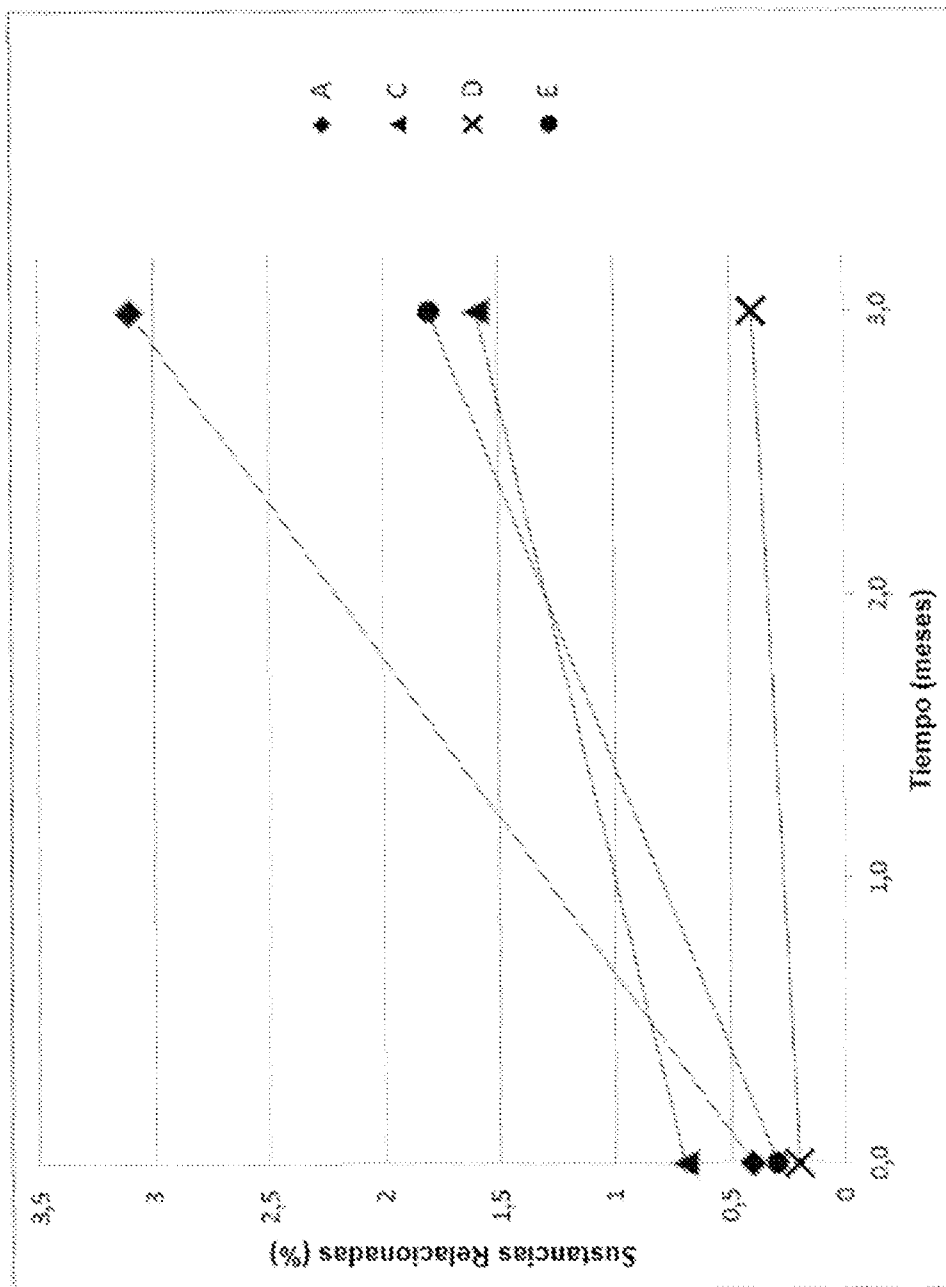


FIGURA 1B

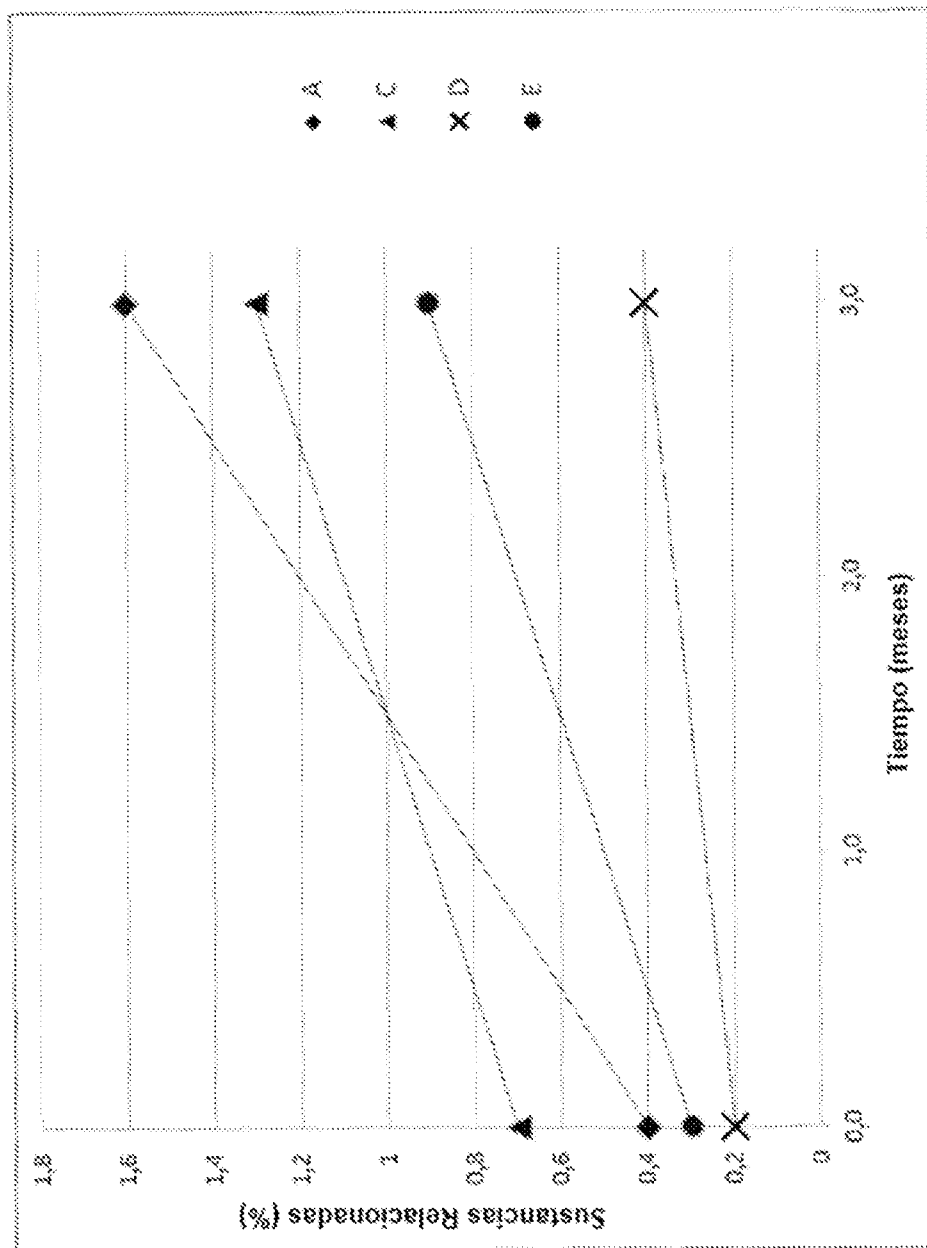


FIGURA 1C

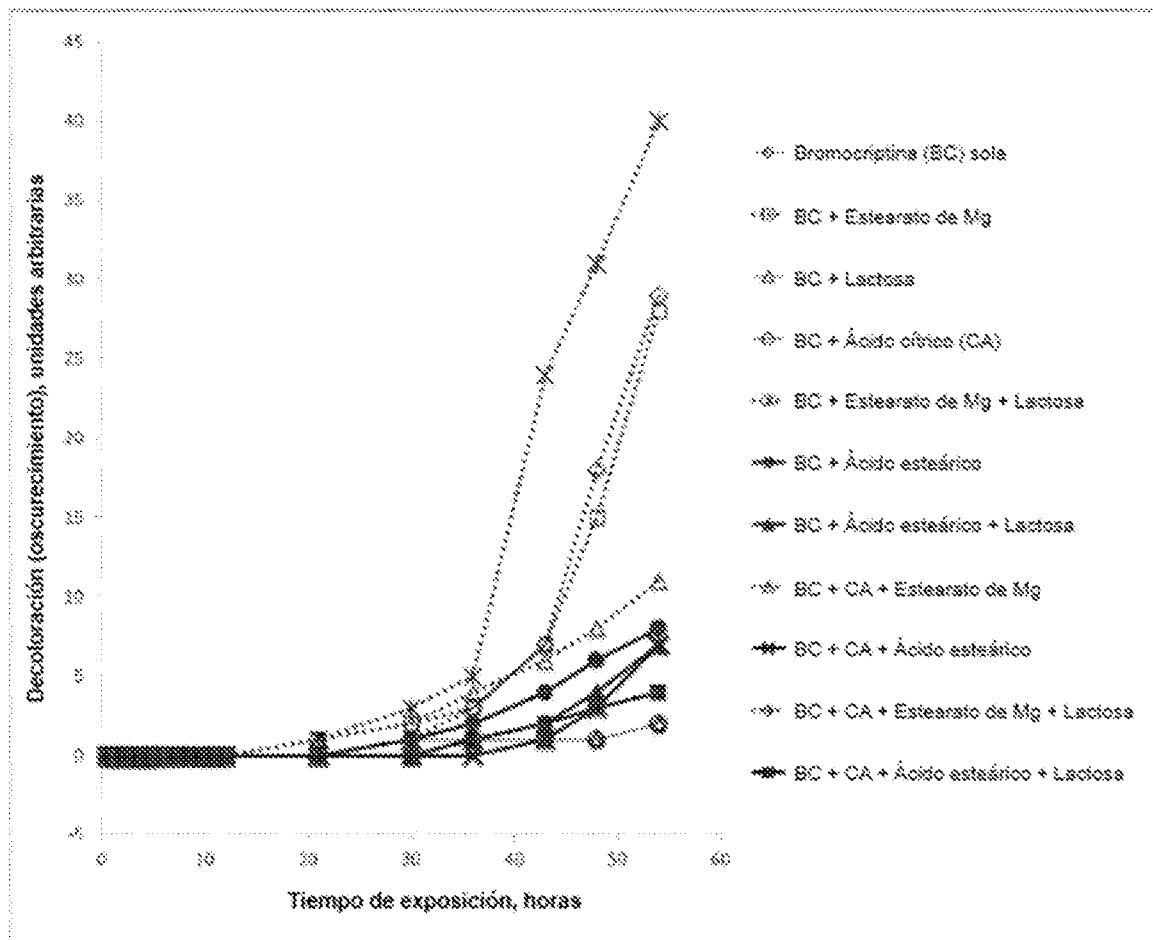


FIGURA 2

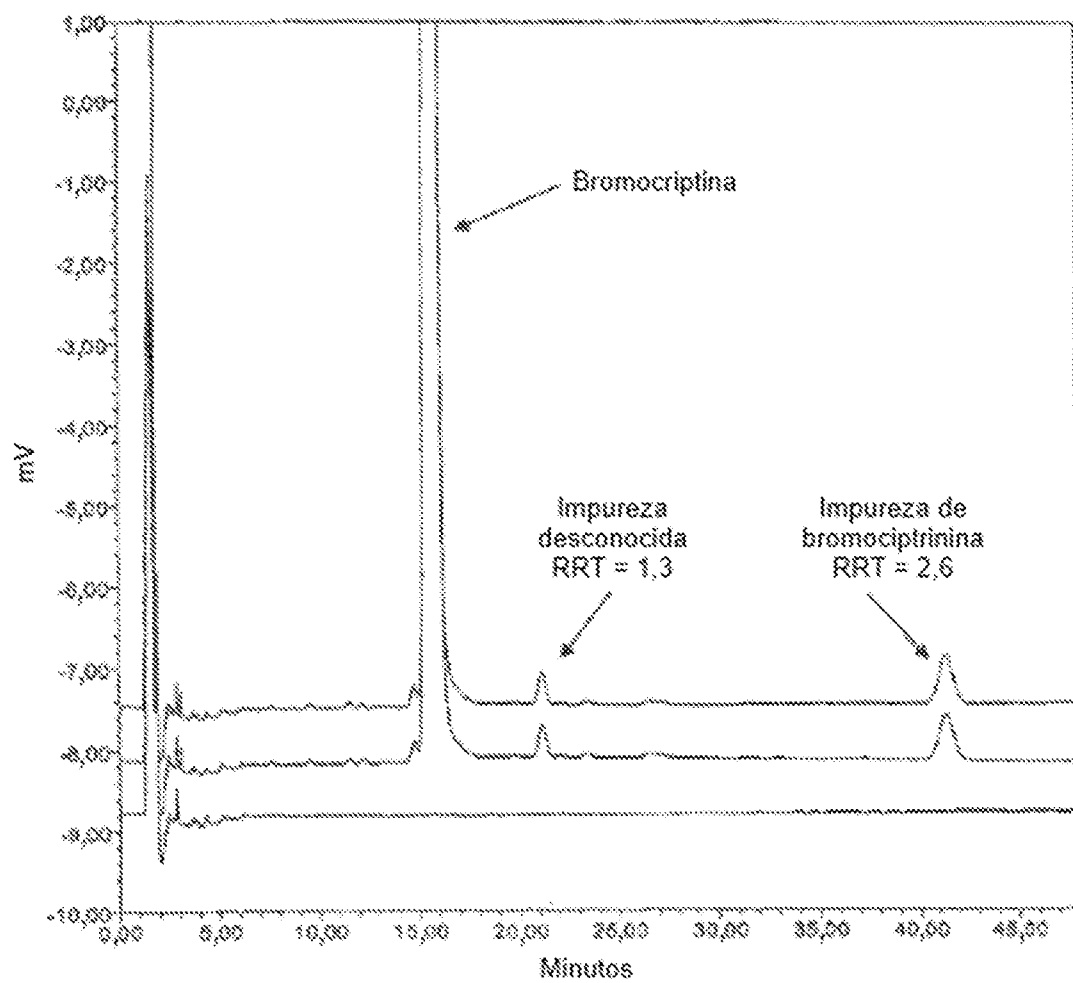


FIGURA 3