

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 198**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2013** **E 21203207 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 3960160**

54 Título: **Formulaciones de bromocriptina**

30 Prioridad:

30.04.2012 US 201213460452

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

11.06.2024

73 Titular/es:

VEROSCIENCE LLC (100.0%)

1334 Main Road

Tiverton RI 02878, US

72 Inventor/es:

CINOTTA, ANTHONY;

BOWE, CRAIG MICHAEL;

STEARNS, PAUL CLARK y

WESTON, LAURA JEAN

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 972 198 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de bromocriptina

5 **SECTOR TÉCNICO**

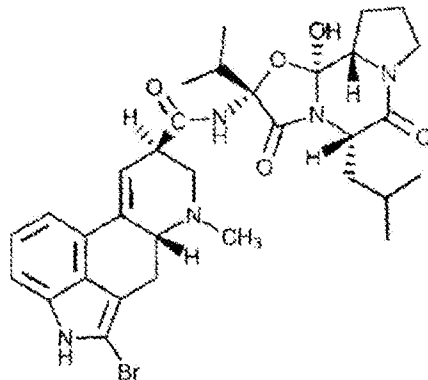
La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y a procedimientos de su fabricación y utilización, y más particularmente a formulaciones de mesilato de bromocriptina que son útiles para tratar la diabetes tipo 2.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La bromocriptina, ((5' α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotaman-3',6',18-triona, n.^o de registro CAS 25614-03-3) es un alcaloide del cornezuelo de centeno que es un potente agonista del receptor de dopamina D2. El compuesto tiene la siguiente fórmula:

15



20

Las formas de dosificación oral sólida de bromocriptina están disponibles como mesilato de bromocriptina, (sal de monometanosulfonato de (5' α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotaman-3',6',18-triona, n.^o de registro CAS 22260-51-1) en un comprimido que contiene hasta 2,5 mg de bromocriptina o en forma de cápsula que contiene 5 mg de bromocriptina. 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 al tratamiento con levodopa para la enfermedad de Parkinson. En ensayos clínicos, entre los efectos adversos se incluyeron náuseas, dolor de cabeza, mareos, fatiga, aturdimiento, vómitos, calambres abdominales, congestión nasal, estreñimiento, diarrea y somnolencia. Cuando se utiliza la bromocriptina tal como se ha descrito anteriormente, la prolactina se reduce a niveles bajos durante un período de 24 horas.

25

30

Las Patentes US5,344,832, US5,554,623 y US5,716,957 discuten un procedimiento para modificar y regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa mediante la administración de un agonista de dopamina, por ejemplo, bromocriptina, y/o un estimulador de prolactina para restablecer el tiempo hormonal en los centros neuronales del cerebro para controlar la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia.

35

Las Patentes US5,468,755, US5,756,513 y US5,866,584 discuten un procedimiento para modificar y regular el metabolismo de lípidos y carbohidratos, generalmente para reducir la obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia, mediante la administración de un agonista de dopamina, tal como la bromocriptina, para inhibir la prolactina durante un período limitado a una hora del día para restablecer el tiempo hormonal normal y controlar la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia.

40

La Patente US5,679,685 discute formulaciones de mesilato de bromocriptina de liberación acelerada para regular los niveles de prolactina que son anormales durante momentos particulares durante el día.

45

La Patente WO/2009/091576 discute composiciones para administración parenteral utilizando agonistas de dopamina tales como bromocriptina, que se describen como útiles para tratar afecciones metabólicas relacionadas como diabetes tipo 2.

50

CYCLOSET[®], una forma de comprimido de mesilato de bromocriptina que proporciona una dosis de 0,8 mg de bromocriptina, está aprobada por la FDA ("Food and Drug Administration", Administración de Fármacos y Alimentos) para la administración una vez al día para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en una dosis de 2-6 comprimidos (1,6 a 4,8 mg de dosis total).

La Patente WO 95/17170 A1 da a conocer una forma de dosificación oral sólida que comprende 0,945 mg de mesilato de bromocriptina USP, correspondientes a 0,8 mg de bromocriptina; 1,35 mg de ácido cítrico; 77 mg

de lactosa anhidra; 9 mg de almidón de maíz; 0,45 mg de dióxido de silicio coloidal y 0,675 mg de estearato de magnesio. La forma de dosificación oral sólida tiene una velocidad de disolución superior al 90 % en 5 minutos, en 500 ml de medio acuoso de HCl 0,1 N a 37 °C y agitado a 120 rpm.

5 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende: mesilato de bromocriptina y uno o más excipientes;

10 en la que la forma de dosificación proporciona la absorción de una cantidad sustancial de bromocriptina a través de la mucosa gástrica y/o intestinal cuando se administra a un individuo; en la que la bromocriptina tiene un Dv90 de, aproximadamente, 15 μ m o inferior; en la que la bromocriptina tiene una distribución de tamaños de partícula con un intervalo de, aproximadamente, 2 o inferior; y en la que la forma de dosificación proporciona un perfil de disolución, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 15 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, en el que se ha liberado, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, de bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos; en la que la forma de dosificación está en la forma de una forma de dosificación sólida.

En un aspecto según la presente invención, la forma de dosificación, según la presente invención, se puede utilizar para mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes tipo 2.

20 Los detalles de las una o más realizaciones de la presente invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción siguiente. Otras características, objetivos y ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

25 DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico que muestra la correlación entre la liberación de mesilato de bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos para varios lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina y el Dv90 de las partículas de mesilato de bromocriptina a partir de las cuales se prepararon los lotes.

30 La figura 2 es un gráfico que muestra la correlación entre la liberación en, aproximadamente, 30 minutos para varios lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina y el intervalo de la distribución de tamaños de partícula de las partículas de mesilato de bromocriptina a partir de las cuales se prepararon los lotes.

La figura 3A muestra la distribución de tamaños de partícula basada en el volumen medida para un lote de partículas de mesilato de bromocriptina antes de la micronización.

35 La figura 3B muestra la distribución de tamaños de partícula basada en el volumen medida para un lote de partículas de mesilato de bromocriptina después de la micronización.

La figura 4 muestra la distribución acumulativa de tamaños de partícula basada en el volumen para un lote de partículas de mesilato de bromocriptina micronizadas en comparación con lotes de mesilato de bromocriptina utilizados en comprimidos que liberaron, aproximadamente, el 96 % de la bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos (en comparación con los lotes que liberaron, aproximadamente, el 78 % de la bromocriptina a los 30 minutos, aproximadamente).

40 La figura 5 muestra la distribución de tamaños de partícula basada en el volumen medida para un lote de partículas de mesilato de bromocriptina micronizadas utilizadas para fabricar comprimidos de mesilato de bromocriptina.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal como se utiliza en el presente documento, "aproximadamente" significa, alrededor de, por ejemplo, más o menos, aproximadamente, el diez por ciento del valor indicado.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, "partículas" se refiere a una unidad física agregada de un compuesto (por ejemplo, mesilato de bromocriptina), es decir, una pieza o un grano.

55 Tal como se utiliza en el presente documento "tamaño de partícula" se refiere a la dimensión lineal promedio de una partícula de un compuesto, por ejemplo, el diámetro de una partícula esférica de un compuesto.

Tal como se utiliza en el presente documento, "micronización" se refiere a un proceso para reducir el tamaño promedio de partícula de un material sólido, típicamente para proporcionar partículas con un tamaño de partícula de unos pocos micrómetros.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, "micronizado" se refiere a un material que ha sido sometido a micronización.

65 La expresión "forma de dosificación oral" se refiere a una forma de dosificación de fármaco que proporciona la absorción de una cantidad sustancial del fármaco a través de la mucosa gástrica y/o intestinal del tracto gastrointestinal.

El término “comprimido” se refiere a una forma de dosificación oral que comprende una mezcla de sustancias activas y excipientes, generalmente en forma de polvo, prensada o compactada a partir de un polvo en una dosis sólida.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, “distribución de tamaños de partícula” se refiere a las proporciones relativas de partículas de un compuesto, tal como mesilato de bromocriptina, que tienen un tamaño de partícula dado. Si bien el tamaño de partícula de un objeto esférico puede definirse de manera inequívoca y cuantitativa por su diámetro, las partículas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo, tal como el mesilato de bromocriptina, por ejemplo, pueden ser de forma no esférica e irregular. Existen varios procedimientos por los cuales los expertos en la materia miden y expresan el tamaño de partículas no esféricas e irregulares, tales como medir el tamaño de dichas partículas mediante difracción láser y expresar el tamaño de dichas partículas en función de la sustitución de una partícula determinada con una esfera imaginaria que tiene una de las diversas propiedades de la partícula. Dichas propiedades pueden seleccionarse, sin que constituyan limitación, entre, por ejemplo, el diámetro de una esfera imaginaria que tiene el mismo volumen de la partícula que se mide (tamaño de partícula basado en el volumen), el diámetro de una esfera imaginaria que tiene el mismo peso que la partícula que se mide (tamaño de partícula basado en el peso) y el diámetro de una esfera imaginaria que tiene la misma área superficial que la partícula que se mide (tamaño de partícula basado en el área). Aquellos que tienen habilidades ordinarias en la técnica están familiarizados con estos procedimientos y la manera en que se expresan los resultados de dichos procedimientos, y dichos procedimientos pueden aplicarse a las realizaciones descritas en el presente documento sin experimentación excesiva. La distribución de tamaños de partícula puede representarse gráficamente, por ejemplo, como un gráfico. Un tipo común de gráfico es un gráfico de menor tamaño acumulativo que representa la fracción (por ejemplo, por 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 del 10 %, 50 %, 90 % y 99 % de la distribución de tamaños de partícula de menor tamaño de volumen acumulado. De este modo, un “Dv10” para un material representa un tamaño de partícula en el que el 10 % del volumen del material comprende 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 el que el 50 % del volumen del material comprende partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor de Dv50 o menor. Un “Dv90” para un material representa un tamaño de partícula en el que el 90 % del volumen del material comprende partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor de Dv90 o menor. Un “Dv99” para un material representa un tamaño de partícula en el que el 99 % del volumen del material comprende partículas que tienen un tamaño de partícula igual al valor de Dv99 o menor.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “intervalo”, significa una medida de la amplitud de la distribución de tamaños de partícula dados de un compuesto dado, que comprende una realización descrita en el presente documento. En particular, el alcance de una realización dada puede proporcionarse midiendo el tamaño de las partículas de un compuesto dado utilizando un procedimiento de distribución de tamaños de partícula basado en volumen y aplicando la fórmula a continuación, en la que Dv90, Dv10 y Dv50 son tal como se han definido anteriormente en el presente documento:

$$Intervalo = \frac{Dv90 - Dv10}{Dv50}$$

45 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o estado médico (tal como diabetes tipo 2) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que comprende mejorar la enfermedad o el estado médico, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o estado médico en un paciente, suprimir la enfermedad o estado médico, es decir, retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad o estado médico en un paciente; o aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico en un paciente.

55 La presente solicitud describe formulaciones mejoradas de mesilato de bromocriptina para mejorar el control glucémico y el tratamiento de la diabetes tipo 2, procedimientos de fabricación para preparar estas formulaciones, así como procedimientos para utilizar estas formulaciones. Las formulaciones pueden contener mesilato de bromocriptina en una cantidad que proporciona una dosis de, como mínimo, 0,8 mg, aproximadamente, por ejemplo, 0,8 mg, aproximadamente, de bromocriptina. Las formulaciones de mesilato de bromocriptina pueden ser una forma de dosificación oral, por ejemplo, comprimidos. El mesilato de bromocriptina puede distribuirse de manera sustancialmente uniforme en los comprimidos.

60 En un aspecto, la presente solicitud describe que en la preparación de formulaciones de mesilato de bromocriptina para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2, se ha descubierto que controlar el tamaño de las partículas de mesilato de bromocriptina en las formulaciones puede afectar la potencia y el perfil de seguridad del mesilato de bromocriptina. Por lo tanto, la presente solicitud da a conocer

procedimientos para fabricar comprimidos de bromocriptina que comprenden partículas de mesilato de bromocriptina que tienen un tamaño de partícula controlado, lo que proporciona una liberación más consistente del mesilato de bromocriptina de la formulación, cuya liberación permite que la formulación sea terapéuticamente eficaz para tratar la diabetes tipo 2.

5

En algunos aspectos, la presente solicitud da a conocer procedimientos para proporcionar comprimidos de mesilato de bromocriptina con contenido uniforme, de modo que el mesilato de bromocriptina se distribuya uniformemente dentro de una mezcla de ingredientes que se comprime para formar comprimidos, y cada comprimido contiene sustancialmente la misma cantidad de mesilato de bromocriptina y, como resultado,

10

proporciona sustancialmente la misma dosis de mesilato de bromocriptina al paciente. Esta propiedad es deseable para que los comprimidos de bromocriptina proporcionen una eficacia constante, asegurando que cada comprimido proporcione una cantidad eficaz del fármaco, pero también que no proporcione una dosis demasiado elevada del fármaco que pueda provocar efectos secundarios.

El modo de acción implicado en la utilización de bromocriptina para mejorar el control glucémico y el tratamiento de la diabetes tipo 2 presenta desafíos en el desarrollo y la fabricación de formulaciones que sean adecuadas para este propósito. Muchos fármacos funcionan mejor cuando la acción farmacológica del fármaco (por ejemplo, bloquear un receptor o inhibir una enzima) se mantiene durante todo el periodo de tratamiento. Si bien no están 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 del neurotransmisor hipotalámico que inducen, potencian y mantienen el estado de intolerancia a la glucosa resistente a la insulina.

15

20

25

De este modo, se cree que una formulación de mesilato de bromocriptina fabricada para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2 debería proporcionar una liberación consistente, rápida y sustancialmente completa del fármaco a partir de la formulación para proporcionar el perfil farmacocinético óptimo para tratar la diabetes. Por ejemplo, aunque no está limitado por la teoría, la formulación de mesilato de bromocriptina para mejorar el control glucémico debe formularse en un comprimido que proporcione una dosis de, como mínimo, 0,8 mg de bromocriptina, aproximadamente, y que libere, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, o preferentemente, como mínimo, aproximadamente, el 90 % o, como mínimo, el 95 %, aproximadamente, del fármaco en, aproximadamente, 30 minutos. La liberación del fármaco se mide utilizando los procedimientos y aparatos descritos en la Farmacopea de EE. UU. (USP), Capítulo general 711, Disolución, 34ª edición, 2011. Un procedimiento adecuado para medir la liberación de mesilato de bromocriptina de los comprimidos descritos en la presente solicitud puede utilizar el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. El experimento de disolución se lleva a cabo a, aproximadamente, 37 °C. A menos que se pueda fabricar un producto que proporcione constantemente la dosis especificada y el perfil de liberación, el producto resultante puede ser menos efectivo para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2 y también puede aumentar la incidencia de efectos secundarios.

30

35

40

Se ha descrito una formulación de liberación acelerada de mesilato de bromocriptina en la Patente US5,679,685, que discute que la liberación acelerada de las formulaciones de mesilato de bromocriptina podría conseguirse formulando bromocriptina, un antioxidante, una carga, un agente disgregante, un agente de captación de agua y un lubricante. En la formulación preferente, la formulación de bromocriptina incluía mesilato de bromocriptina junto con ácido cítrico, almidón de maíz, carga de lactosa y dióxido de silicio y estearato de magnesio. Es preferente la utilización de carga de lactosa anhidra para minimizar el contenido de humedad. El ácido cítrico es un antioxidante. El almidón de maíz es un agente disgregante. El dióxido de silicio coloidal actúa como un captador de agua. El estearato de magnesio actúa como lubricante. Si bien el documento de patente '685 describe la preparación de mesilato de bromocriptina de liberación rápida a escala de laboratorio, sin embargo, se han encontrado dificultades para fabricar dicha formulación a gran escala adecuada para su utilización comercial debido a un alto grado de variación en la disolución y la velocidad de liberación del mesilato de bromocriptina a partir del producto farmacológico terminado, y se encontraron problemas para conseguir una uniformidad aceptable del producto.

45

50

55

Se describe en el ejemplo 1 una formulación y proceso para la preparación a gran escala de comprimidos de mesilato de bromocriptina. El proceso para preparar los comprimidos en una escala de lote de 80 kg implicó la mezcla geométrica de los ingredientes en varios subgrupos seguidos de la mezcla final en un mezclador en V de 5 pies³ seguido de descarga en un recipiente de acero inoxidable que se utilizó para alimentar una prensa de comprimidos de 38 estaciones.

60

65

Para propósitos de validación del proceso de fabricación, se prepararon tres lotes de comprimidos de 80 kg utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Tal como se describe en el ejemplo 2, tanto las propiedades de disolución (liberación del fármaco) como la uniformidad del contenido del comprimido se midieron para muestras de comprimidos de cada uno de los lotes. Todos los lotes mostraron una liberación aceptable del fármaco, en la que, como mínimo, el 97 %, aproximadamente, del fármaco se había liberado en, aproximadamente, 30 minutos, medido utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C. Sin embargo, los lotes no mostraron una uniformidad de

contenido aceptable ya que dos de los tres lotes exhibieron una desviación estándar relativa (DER) del contenido de bromocriptina mayor que los criterios de aprobación. Además, se observó una tendencia para los tres lotes, en la que se descubrió el mayor contenido de ingrediente activo en los comprimidos preparados hacia el final de la operación de compresión, lo que sugirió que la falta de uniformidad podría explicarse por la sedimentación de los ingredientes en la mezcla después de mezclar, pero antes de llevar a cabo la compresión del comprimido.

Por lo tanto, se desarrolló un proceso modificado y se llevó a cabo tal como se describe en el ejemplo 3. Los comprimidos contenían mesilato de bromocriptina (0,945 mg/comprimido) junto con almidón de maíz (9,00 mg/comprimido) como disgregante, ácido cítrico anhidro granular (1,35 mg/comprimido), lactosa anhidra (77,58 mg/comprimido), dióxido de silicio coloidal (0,45 mg/comprimido) y estearato de magnesio (0,675 mg/comprimido). Los comprimidos se prepararon tal como se describe para los comprimidos del ejemplo 1, excepto porque se modificó el procedimiento para la mezcla final y la formación de comprimidos. Sobre la base del razonamiento de que el problema para conseguir la uniformidad del contenido, al preparar una formulación tal como se ha descrito en el ejemplo 1, probablemente se debió a la sedimentación de los ingredientes después de realizar la mezcla final, pero antes de la formación de los comprimidos, por ejemplo, como resultado de la transferencia de la mezcla desde la mezcladora a contenedores de almacenamiento inmediato antes de la compresión de la mezcla producida, el procedimiento del ejemplo 3 se modificó para permitir la transferencia de la mezcla producida directamente desde el recipiente de mezcla a la prensa de comprimidos para la compresión de la mezcla producida. Esto se consiguió modificando el proceso de fabricación para que la etapa final de la mezcla se llevara a cabo en un recipiente de tolva en el que se lleva a cabo la lubricación y la mezcla final. Después de la mezcla, la mezcla lubricada se transfiere directamente desde el recipiente de tolva a la prensa de comprimidos utilizando un conducto de transferencia con válvula para evitar la sedimentación del material antes de la compresión del comprimido.

La validación del procedimiento de fabricación descrito en el ejemplo 3, para la fabricación de comprimidos de mesilato de bromocriptina, se realizó tal como se describe en el ejemplo 4. Se prepararon tres lotes de comprimidos de 80 kg utilizando este procedimiento. Tanto las propiedades de disolución (liberación del fármaco) como la uniformidad del contenido del comprimido se midieron para muestras de comprimidos de cada uno de los lotes. Todos los lotes mostraron una liberación aceptable del fármaco, con un promedio de, como mínimo, el 95 %, aproximadamente, del fármaco liberado en, aproximadamente, 30 minutos, medido utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C. Además, todos los lotes mostraron una uniformidad de contenido de comprimido aceptable, observándose valores de DER que fueron significativamente más bajos que los valores de DER citados en el ejemplo 2. Por lo tanto, se consiguió una mejora sustancial en la uniformidad del contenido del comprimido mediante la modificación del proceso que implica llevar a cabo la mezcla en un recipiente de tolva y transferir el material mezclado directamente para la formación de comprimidos a través de un conducto de transferencia con válvula.

Sobre la base de los resultados del ejemplo 4, es preferente un proceso de fabricación llevado a cabo tal como se describe en el ejemplo 3 para fabricar comprimidos de mesilato de bromocriptina adecuados para tratar la diabetes tipo 2, para proporcionar comprimidos con buena uniformidad de contenido. Después de mezclar los ingredientes de la formulación, la compresión de la mezcla se lleva a cabo directamente.

Aunque el procedimiento del ejemplo 3 proporcionó comprimidos de mesilato de bromocriptina con buena uniformidad de contenido, se descubrió inesperadamente que los comprimidos preparados utilizando el procedimiento exhibían una baja reproducibilidad de la liberación del fármaco.

El problema de conseguir una liberación de fármaco rápida y consistente de una formulación de mesilato de bromocriptina preparada para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se ilustra con los datos descritos en el ejemplo 5. Aunque todos los lotes de validación descritos en el ejemplo 4 habían demostrado un perfil de liberación de fármaco aceptable (es decir, en el que se ha liberado un promedio de, aproximadamente, el 95 % o más de la liberación del fármaco en, aproximadamente, 30 minutos), los resultados de disolución obtenidos con lotes adicionales de comprimidos de mesilato de bromocriptina fabricados utilizando la formulación y el proceso de fabricación del ejemplo 3 mostraron una variabilidad sustancial en el porcentaje de fármaco liberado a los 30 minutos (según se determinó utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C). Aunque ciertos lotes tenían un perfil de liberación aceptable (es decir, aproximadamente, el 90 % o más se habían liberado en, aproximadamente, 30 minutos), varios lotes tenían un grado de liberación significativamente más bajo e inaceptable. Ver la tabla 7.

Tal como se describe en el ejemplo 6, se realizó una extensa investigación para determinar la causa de la variabilidad observada. Esta investigación incluyó una evaluación del procedimiento analítico utilizado para determinar la cantidad de bromocriptina disuelta, una revisión de las materias primas, equipos, operadores, registros de lotes y datos de lotes, y el efecto de las variaciones en el tiempo de mezcla, la dureza del comprimido, la velocidad del alimentador, el tamaño de partícula de lactosa, concentración reducida de

estearato de magnesio, eliminación de dióxido de silicio y concentración reducida o aumentada de almidón de maíz. Además, los lotes de mesilato de bromocriptina utilizados en lotes de comprimidos con diferentes perfiles de liberación se compararon mediante calorimetría diferencial de barrido para investigar si un cambio en la forma de la bromocriptina podría ser responsable de la liberación variable del fármaco. Ninguna de estas investigaciones consiguió identificar una razón para las propiedades variables de liberación del fármaco que se observaron.

En última instancia, se investigó el posible papel del tamaño de partícula del mesilato de bromocriptina utilizado en el proceso de fabricación. El mesilato de bromocriptina utilizado para la preparación de los comprimidos se preparó mediante un proceso en el que los cristales de mesilato de bromocriptina se generaron mediante la adición de ácido metanosulfónico en una etapa tardía del proceso de producción. Aunque este proceso produce mesilato de bromocriptina de alta calidad, no controla la distribución de tamaños de partícula. A partir de las mediciones de las distribuciones de tamaño de partícula de los lotes de mesilato de bromocriptina utilizados para preparar los diversos lotes de comprimidos, se descubrió que los lotes de mesilato de bromocriptina utilizados para preparar los comprimidos tenían una variedad de distribuciones de tamaño de partículas.

También se descubrió que existía una correlación entre la distribución de tamaños de partícula y si los comprimidos fabricados utilizando varios lotes de mesilato de bromocriptina proporcionaban la liberación del fármaco de la manera requerida para mejorar eficazmente el control glucémico en el tratamiento de la diabetes tipo 2 o no, tal como se resume en la tabla 9. En particular, se descubrió que la preparación de comprimidos de mesilato de bromocriptina a partir de mesilato de bromocriptina que tenía un Dv_{90} de menos de, aproximadamente, 20 μm proporcionó de manera consistente un perfil de liberación del fármaco en el que, aproximadamente, el 90 % o más del mesilato de bromocriptina se había liberado en, aproximadamente, 30 minutos. En contraste, los comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados a partir de mesilato de bromocriptina que tenían un Dv_{90} de más de, aproximadamente, 20 μm no consiguieron proporcionar de manera consistente un perfil de liberación del fármaco en el que, como mínimo, el 90 % del mesilato de bromocriptina se haya liberado en, aproximadamente, 30 minutos. La correlación entre el tamaño de partícula de mesilato de bromocriptina y la disolución se muestra en forma gráfica en la figura 1.

También se descubrió que existía una correlación entre el intervalo de la distribución de tamaños de partícula basada en el volumen y la liberación del fármaco. La preparación de comprimidos de mesilato de bromocriptina a partir de mesilato de bromocriptina con una distribución de tamaños de partícula que tenía un intervalo de menos de, aproximadamente, 2,0 proporcionó de manera consistente un perfil de liberación del fármaco en el que se había liberado el 90 % o más del fármaco en, aproximadamente, 30 minutos, mientras que los comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados a partir del mesilato de bromocriptina que tenían una distribución de partículas basada en el volumen que tenía un intervalo de más de, aproximadamente, 2 no proporcionó de manera consistente un perfil de liberación del fármaco en el que, como mínimo, el 90 %, aproximadamente, del fármaco se había liberado en, aproximadamente, 30 minutos. La correlación entre el intervalo de distribución de tamaños de partícula del mesilato de bromocriptina y la disolución se muestra de forma gráfica en la figura 2.

Sobre la base de los resultados anteriores, se ha descubierto, por lo tanto, que la fabricación de comprimidos de mesilato de bromocriptina para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 se puede mejorar significativamente controlando cuidadosamente el tamaño de las partículas de mesilato de bromocriptina utilizadas en la fabricación de los comprimidos. Al controlar el tamaño de partícula, se pueden fabricar comprimidos que proporcionan constantemente un perfil de liberación en el que, aproximadamente, el 90 % o más del fármaco se ha liberado en, aproximadamente, 30 minutos, lo que garantiza que el producto se produzca con un perfil de potencia y seguridad de manera consistentemente aceptable, para mejorar el control de la glucemia y el tratamiento de la diabetes tipo 2. Esto es particularmente útil cuando se utiliza un procedimiento de fabricación que consigue una uniformidad de contenido mejorada al utilizar la transferencia directa de la mezcla de formulación de bromocriptina para la formación de comprimidos después de la mezcla sin dejar tiempo para que los ingredientes sedimenten en la mezcla producida. Entre las ventajas se incluyen la capacidad de producir de manera reproducible el producto farmacológico con un contenido definido de fármacos y un perfil de liberación de fármacos para cumplir con los estándares de calidad exigidos por las autoridades reguladoras de fármacos, tales como la Administración de Fármacos y Alimentos.

Sobre la base de los estudios anteriores, los inventores de la presente invención han descubierto procedimientos que, mediante la utilización de mesilato de bromocriptina con un tamaño de partícula controlado, así como otros procedimientos descritos en el presente documento, se pueden preparar comprimidos de mesilato de bromocriptina que son adecuados para mejorar la diabetes tipo 2 con propiedades de liberación de fármaco consistentemente buenas, así como con buena uniformidad de contenido.

Un procedimiento que se ha descubierto como útil es controlar el tamaño de partícula mediante la utilización de mesilato de bromocriptina micronizado. En un aspecto, se ha descubierto que se puede preparar una

formulación de mesilato de bromocriptina superior para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2 utilizando mesilato de bromocriptina micronizado para fabricar comprimidos de mesilato de bromocriptina. El mesilato de bromocriptina micronizado puede tener un Dv90 de menos de, aproximadamente, 10 µm. En algunas realizaciones, la bromocriptina micronizada tiene un Dv90 de menos de, aproximadamente, 5 µm.

5 El mesilato de bromocriptina micronizado tiene un Dv99 de menos de, aproximadamente, 15 µm. En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina micronizado tiene un Dv99 de menos de, aproximadamente, 10 µm.

10 En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina micronizado tiene una distribución de tamaños de partícula basada en el volumen en el que no más de, aproximadamente, el 20 % del mesilato de bromocriptina tiene un tamaño de partícula de menos de, aproximadamente, 1 µm.

15 En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina micronizado tiene un tamaño de partícula basado en volumen con un Dv99 de menos de, aproximadamente, 15 µm; un Dv90 de menos de, aproximadamente, 10 µm; y en el que no más de, aproximadamente, el 20 % del mesilato de bromocriptina tiene un tamaño de partícula de menos de, aproximadamente, 1 µm.

20 El comprimido de mesilato de bromocriptina preparado utilizando bromocriptina micronizada está formulado para proporcionar un perfil de disolución tal que, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, el comprimido ha liberado, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, preferentemente, como mínimo, el 90 %, aproximadamente, del mesilato de bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos. Preferentemente, el comprimido de mesilato de bromocriptina proporciona un perfil de disolución tal que el comprimido ha liberado, como mínimo, el 95 %, aproximadamente, del mesilato de bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos. En algunas realizaciones, el comprimido de mesilato de bromocriptina proporciona un perfil de disolución tal que el comprimido ha liberado, como mínimo, el 80 %, aproximadamente y, preferentemente, como mínimo, el 90 %, aproximadamente, del mesilato de bromocriptina en, aproximadamente, 20 minutos.

30 Aunque el comprimido de mesilato de bromocriptina está formulado para proporcionar un perfil de disolución tal que, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, el comprimido ha liberado, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, preferentemente, el 90 %, aproximadamente, o de la manera más preferente, el 95 %, aproximadamente, del mesilato de bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos, puede no ser deseable la liberación extremadamente rápida del mesilato de bromocriptina de la formulación, dado que una formulación que libere bromocriptina extremadamente rápido puede dar como resultado un aumento no deseado en los niveles de fármacos *in vivo* y puede no ser adecuado para tratar la diabetes tipo 2, o dar lugar a efectos secundarios. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el comprimido de mesilato de bromocriptina preparado utilizando mesilato de bromocriptina micronizado se formula para proporcionar un perfil de disolución tal que, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, no más de, aproximadamente, el 75 %, no más de, aproximadamente, el 60 %, o no más de, aproximadamente, el 50 % del mesilato de bromocriptina se ha liberado en, aproximadamente, 7 minutos, y/o no más de, aproximadamente, el 90 %, no más de, aproximadamente, el 85 %, no más de, aproximadamente, el 80 %, o no más de, aproximadamente, el 75 % del mesilato de bromocriptina se ha liberado en, aproximadamente, 10 minutos. Los perfiles de liberación pueden conseguirse produciendo comprimidos de mesilato de bromocriptina utilizando mesilato de bromocriptina que tenga una distribución de tamaños de partícula particular, de modo que el producto farmacológico terminado proporcione de manera consistente un perfil de disolución que sea adecuado para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

50 El comprimido de mesilato de bromocriptina preparado utilizando mesilato de bromocriptina micronizado está formulado para proporcionar un perfil farmacocinético en el que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) después de la administración de seis comprimidos de mesilato de bromocriptina, cada uno de los cuales proporciona una dosis de, 0,8 mg de bromocriptina, aproximadamente, está entre, aproximadamente, 30 y, aproximadamente, 60 minutos, tal como, aproximadamente, 50 minutos, por ejemplo, aproximadamente, 53 minutos, cuando los comprimidos se administran en condiciones de ayuno o entre, aproximadamente, 90 y, aproximadamente, 120 minutos, cuando los comprimidos se administran en condiciones de alimentación con alto contenido de grasa, a individuos adultos.

60 El comprimido de mesilato de bromocriptina puede contener una cantidad de mesilato de bromocriptina que proporcione una dosis de, como mínimo, 0,8 mg, aproximadamente, de mesilato de bromocriptina por comprimido.

65 Las formulaciones dadas a conocer en el presente documento pueden incluir además ácido cítrico. El ácido cítrico puede actuar como antioxidante para mejorar la estabilidad de la bromocriptina, pero también puede

mejorar la absorción de la bromocriptina. Entre otros antioxidantes que pueden utilizarse se incluyen, sin que constituyan limitación, vitaminas A, C, E, betacaroteno, zinc, selenio, glutatión, coenzima Q-10 y equinácea. Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden incluir uno o más agentes disgregantes. Entre los ejemplos de agentes disgregantes adecuados se incluyen, sin que constituyan limitación, almidón de maíz, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden incluir uno o más diluyentes. Entre los ejemplos de diluyentes adecuados se incluyen, sin que constituyan limitación, lactosa (por ejemplo, monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato dibásico de calcio dihidrato. Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden incluir uno o más lubricantes. Entre los ejemplos de lubricantes adecuados se incluyen, sin que constituyan limitación, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de polietileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, DL-leucina, sílice coloidal y otros tal como se conocen en la técnica. En algunas realizaciones, la formulación utilizada se prepara sustancialmente tal como se describe en el ejemplo 9 utilizando mesilato de bromocriptina micronizado.

La micronización proporciona la reducción del tamaño de partícula para proporcionar partículas del orden de micrómetros de diámetro, según se mide por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como el procedimiento de distribución de volumen. Entre los procedimientos para micronizar el mesilato de bromocriptina para proporcionar formulaciones descritas en el presente documento se incluyen aquellos que se conocen por los expertos en la técnica e incluyen, sin que constituyan limitación, molienda, atrición y la utilización de fluidos supercríticos. Por ejemplo, un procedimiento de micronización (la "expansión rápida de soluciones supercríticas" o procedimiento RESS ("Rapid Expansion of Supercritical Solutions", Expansión Rápida de Soluciones Supercríticas)), 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 mediante molienda por chorros es un procedimiento que puede utilizarse para producir partículas en la gama baja micrométrica, y es el procedimiento preferente para micronizar el mesilato de bromocriptina. En resumen, la materia prima con un tamaño máximo de, aproximadamente, 1 a 2 mm se introduce en la cámara de molienda a través de una corriente de gas. Dentro de la cámara de molienda, una corriente de gas circular acelera las partículas que se micronizan mediante colisión entre sí o con la pared de la cámara. Las partículas molidas se eliminan de la cámara de molienda por la corriente de gas, mientras que las más grandes permanecen dentro debido a las fuerzas centrífugas. En el proceso preferente para micronizar la bromocriptina, la micronización se realiza utilizando un molino de chorros en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura controlada de, aproximadamente, 0 °C.

El ejemplo 7 describe la preparación de lotes de mesilato de bromocriptina micronizado y la caracterización de sus propiedades. Tal como se muestra en la tabla 10, la micronización produjo material de bromocriptina con distribuciones de tamaño de partícula similares después de la micronización, incluso cuando se utilizaron lotes de mesilato de bromocriptina con materiales bastante diferentes como material de partida. Las distribuciones ejemplares de tamaño de partícula para un lote de mesilato de bromocriptina antes y después de la micronización se muestran en las figuras 3A y 3B.

El ejemplo 8 ilustra los perfiles de liberación de fármaco mejorados y consistentes que se pueden conseguir utilizando mesilato de bromocriptina micronizado para preparar comprimidos de mesilato de bromocriptina. Los comprimidos preparados con mesilato de bromocriptina micronizado habían mejorado significativamente la liberación del fármaco (el 98 % de la bromocriptina liberada en 30 minutos) en comparación con los comprimidos preparados a partir del mismo lote de mesilato de bromocriptina sin micronización (que liberaron solo el 69 % del mesilato de bromocriptina a los 30 minutos).

La relación entre la distribución de tamaños de partícula y la liberación/disolución del fármaco para el mesilato de bromocriptina se ilustra adicionalmente en la figura 4. La figura 4 muestra gráficos de la distribución de tamaños de partículas basada en el volumen acumulativo para tres lotes de mesilato de bromocriptina: un lote de mesilato de bromocriptina que se utilizó en una formulación de comprimido de mesilato de bromocriptina (preparado tal como se describe en el ejemplo 3) que había liberado el 96 % del mesilato de bromocriptina a los 30 minutos cuando se ensayó en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C; un lote de mesilato de bromocriptina que se utilizó en una formulación de comprimido de mesilato de bromocriptina (preparado tal como se describe en el ejemplo 3) que había liberado, aproximadamente, el 78 % del mesilato de bromocriptina a los 30 minutos cuando se ensayó en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C; y un lote de mesilato de bromocriptina micronizado.

En otro aspecto, se ha descubierto que un procedimiento de fabricación de una formulación de mesilato de bromocriptina para mejorar el control glucémico en el tratamiento de la diabetes tipo 2 utilizando un proceso

de fabricación que controla selectivamente el tamaño de partícula de mesilato de bromocriptina, por ejemplo utilizando la medición del tamaño de partícula y/o procesando el mesilato de bromocriptina para reducir el tamaño de partícula, para preparar comprimidos de mesilato de bromocriptina que, cuando se ensayan en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C proporcionan de manera consistente un perfil de liberación del fármaco en el que, como mínimo, el 90 %, y preferentemente, como mínimo, el 95 %, del fármaco se libera en, aproximadamente, 30 minutos. El resultado se consigue controlando que la distribución de tamaños de partícula del mesilato de bromocriptina esté dentro de la gama de tamaños de partícula que se ha descubierto que da como resultado comprimidos de bromocriptina que tienen el perfil de liberación de fármaco deseado.

En algunas realizaciones, la medición del tamaño de partícula se utiliza para seleccionar el mesilato de bromocriptina que tiene una distribución de tamaños de partícula que proporciona de manera consistente un perfil de liberación de fármaco en el que, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, o preferentemente, como mínimo, el 90 %, aproximadamente o, como mínimo, el 95 %, aproximadamente del fármaco se libera en, aproximadamente, 30 minutos. El procedimiento comprende determinar que el mesilato de bromocriptina tiene una distribución de tamaños de partícula que proporciona el perfil de liberación de fármaco requerido y posteriormente mezclar el mesilato de bromocriptina de distribución de tamaños de partícula determinada con excipientes para formar una mezcla en la que el mesilato de bromocriptina se distribuye de manera sustancialmente uniforme en la mezcla, y posteriormente comprimir la mezcla para formar uno o más comprimidos. El comprimido puede comprender una cantidad de mesilato de bromocriptina que proporciona una dosis de, como mínimo, 0,8 mg de bromocriptina, aproximadamente. El comprimido proporciona un perfil de disolución, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, en el que, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, o preferentemente, como mínimo, el 90 %, aproximadamente o el 95 %, aproximadamente, del mesilato de bromocriptina se ha liberado en, aproximadamente, 30 minutos.

En algunas realizaciones, la medición del tamaño de partícula se utiliza para seleccionar mesilato de bromocriptina que tiene una distribución de tamaños de partícula que proporciona de manera consistente un perfil de liberación de fármaco en el que se ha liberado, como mínimo, el 80 %, aproximadamente y, preferentemente, como mínimo, el 90 %, aproximadamente, del mesilato de bromocriptina, aproximadamente, a los 20 minutos cuando se ensayó en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C.

En algunas realizaciones, la medición del tamaño de partícula se utiliza para seleccionar el mesilato de bromocriptina que tiene una distribución de tamaños de partícula que proporciona de manera consistente un perfil de liberación de fármaco en el que no más de, aproximadamente, el 75 %, no más de, aproximadamente, el 60 %, o no más de, aproximadamente, el 50 % del mesilato de bromocriptina se ha liberado, aproximadamente, a los 7 minutos cuando se ensayó en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, y/o no más de, aproximadamente, el 90 %, no más de, aproximadamente, el 85 %, no más de, el 80 %, aproximadamente, o no más de, aproximadamente, el 75 %, del mesilato de bromocriptina se ha liberado en, aproximadamente, 10 minutos cuando se ensayó en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C.

En algunas realizaciones, la medición del tamaño de partícula se utiliza para seleccionar mesilato de bromocriptina que tiene una distribución de tamaños de partícula que proporciona de manera consistente un comprimido con un perfil farmacocinético en el que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) después de la administración de seis comprimidos de mesilato de bromocriptina, proporcionando cada uno de las cuales una dosis de 0,8 mg de bromocriptina, aproximadamente, está entre, aproximadamente, 30 y, aproximadamente, 60 minutos, tal como, aproximadamente, 50 minutos, por ejemplo, aproximadamente, 53 minutos, cuando los comprimidos se administran en condiciones de ayuno, o entre, aproximadamente, 90 y, aproximadamente, 120 minutos, cuando los comprimidos se administran en condiciones de alimentación con un alto contenido de grasa a individuos adultos.

El tamaño de las partículas de mesilato de bromocriptina y la distribución de tamaños de partícula pueden determinarse mediante cualquiera de diversos procedimientos. Entre los procedimientos útiles para analizar el tamaño de partícula dentro de la gama de, aproximadamente, 10 nm a 100 μ m, se incluyen, sin que constituyan limitación: análisis de tamaño de partículas por difracción láser, tamizado mecánico, microscopía óptica, ultracentrifugación, sedimentación, permeabilidad al aire, microscopía electrónica, microscopía electrónica de barrido y técnicas de Recuento Coulter. Los procedimientos para determinar el tamaño de partícula se describen, por ejemplo, en Martin et al., *Physical Pharmacy*, 3rd Ed., Lea y Febiger, Filadelfia (1983); y Merkus et al., *Particle Size Measurements, Fundamentals, Practice, Quality*, Springer (2009).

La microscopía óptica es útil para la medición del tamaño de partícula en la gama de, aproximadamente, 0,2 μ m a, aproximadamente, 100 μ m. Para la microscopía óptica, una emulsión o suspensión, diluida o sin diluir, se deposita en un portaobjetos o celda regulada. El ocular del microscopio está equipado con un micrómetro

mediante el cual se puede estimar el tamaño de las partículas.

El tamizado mecánico utiliza una serie de tamices estándar calibrados por la Oficina Nacional de Patrones. Se pueden utilizar tamices mecánicos para el material de cribado de hasta 44 µm (tamiz No. 325). Los tamices fabricados por fotograbado y electroformado están disponibles con aperturas de 90 µm a 5 µm.

Son preferentes las mediciones obtenidas utilizando difracción láser. Estas técnicas funcionan según el principio de que los diferentes tamaños de partículas producen un patrón de difracción diferente, que depende del tamaño de la partícula. En el análisis del tamaño de partícula con láser, la luz láser que ha pasado a través de una muestra de partículas se dispersa en una lente de Fourier que enfoca la luz dispersa en una matriz de detectores. Se utiliza un algoritmo de inversión para inferir la distribución de tamaños de partícula a partir de los datos de luz difractada recopilados.

La medición por difracción láser del tamaño de partícula puede utilizar un procedimiento en seco (en el que una suspensión del compuesto/sal en un flujo de aire cruza el rayo láser) o un procedimiento en húmedo (en el que una suspensión del compuesto/sal en un medio de dispersión líquido, tal como isooctano o, aproximadamente, el 0,05 % de lecitina en isooctano o (por ejemplo, si el compuesto es soluble en isooctano) el 0,1 % de Tween 80 en agua, cruza el rayo láser. Con la difracción láser, el tamaño de partícula se calcula preferentemente utilizando el cálculo de Fraunhofer; y/o se utiliza preferentemente un aparato Sympatec o Malvern Mastersizer para la medición.

Los intervalos de distribución de tamaños de partícula definidos en el presente documento se basan en mediciones realizadas utilizando tecnología e instrumentos utilizando análisis de tamaño de partícula láser utilizando los instrumentos y procedimientos desarrollados por SYMPATEC GmbH, en particular Sympatec HELOS que puede proporcionar análisis de tamaños de partícula de muestras secas y húmedas, es decir, de polvos, suspensiones, emulsiones o aerosoles y está construido según las especificaciones de la norma ISO 13320 "Análisis de tamaño de partículas - procedimientos de difracción láser. "

A pesar de la variabilidad esperada en los valores precisos para el tamaño de partícula y las medidas de distribución de tamaños de partícula obtenidas utilizando diferentes instrumentos y procedimientos analíticos, las reivindicaciones no están limitadas por un procedimiento particular de medición o análisis del tamaño de partícula.

En algunas realizaciones, el comprimido puede tener un perfil farmacocinético en el que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) después de la administración de seis comprimidos de mesilato de bromocriptina, cada uno de los cuales proporciona una dosis de, 0,8 mg de bromocriptina, aproximadamente, está entre, aproximadamente, 30 y, aproximadamente, 60 minutos, tal como, aproximadamente, 50 minutos, por ejemplo, aproximadamente, 53 minutos, cuando los comprimidos se administran en condiciones de ayuno, o entre, aproximadamente, 90 y, aproximadamente, 120 minutos, cuando los comprimidos se administran en condiciones de alimentación con alto contenido de grasa, a individuos adultos.

En algunas realizaciones de los procedimientos descritos anteriormente, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para tener un Dv_{90} de menos de, aproximadamente, 15 µm, menos de, aproximadamente, 10 µm, o menos de, aproximadamente, 5 µm. En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para que tenga un Dv_{50} de menos de, aproximadamente, 10 µm, menos de, aproximadamente, 8 µm, menos de, aproximadamente, 7 µm o menos de, aproximadamente, 5 µm. En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para tener un Dv_{10} de menos de, aproximadamente, 5 µm, menos de, aproximadamente, 3 µm, o menos de, aproximadamente, 2 µm. En algunas realizaciones de los procedimientos descritos anteriormente, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para tener una distribución de tamaños de partícula basada en el volumen tal que no más de, aproximadamente, el 40 %, no más de, aproximadamente, el 20 %, no más del 10 % o no más de, aproximadamente, el 5 % del mesilato de bromocriptina tenga un tamaño de partícula de menos de, aproximadamente, 1 µm.

En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para que tenga un tamaño de partícula tal que la distribución de tamaños de partícula tenga un Dv_{90} de, aproximadamente, 15 µm o inferior, un Dv_{50} de, aproximadamente, 8 µm o inferior y un Dv_{10} de, aproximadamente, 3 µm o inferior. En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para que tenga un tamaño de partícula tal que la distribución de tamaños de partícula tenga un Dv_{90} de, aproximadamente, 10 µm o inferior, un Dv_{10} de, aproximadamente, 5 µm o inferior y un Dv_{10} de, aproximadamente, 3 µm o inferior. En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para tener un tamaño de partícula tal que la distribución de tamaños de partícula tenga un Dv_{90} de, aproximadamente, 8 µm o inferior, un Dv_{50} de, aproximadamente, 5 µm o inferior y un Dv_{10} de, aproximadamente, 3 µm o inferior.

En algunas realizaciones, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para que tenga un tamaño de partícula tal que la distribución de tamaños de partícula tenga un Dv90 de, aproximadamente, 5 µm o inferior, un Dv50 de, aproximadamente, 3 µm o inferior y un Dv10 de, aproximadamente, 1 µm o inferior.

5 En las realizaciones reivindicadas, el mesilato de bromocriptina utilizado para fabricar los comprimidos se selecciona o procesa para que tenga un tamaño de partícula basado en el volumen, de modo que el intervalo de tamaño de partícula sea, aproximadamente, 2 o inferior.

10 Además, en algunas realizaciones, la medición del tamaño de partícula, tal como se ha descrito anteriormente y el procesamiento para reducir el tamaño de partícula promedio se pueden combinar para proporcionar un control adicional en la preparación de comprimidos de mesilato de bromocriptina. Por ejemplo, después del procesamiento para reducir el tamaño promedio de partícula, se puede realizar una medición del tamaño de partícula para asegurar que la distribución de tamaños de partícula esté dentro de una gama que proporcione una liberación constante del fármaco. Además, se puede utilizar la micronización como una técnica para reducir el tamaño de partícula para preparar un comprimido de mesilato de bromocriptina que comprenda bromocriptina micronizada, tal como se ha descrito anteriormente con mayor detalle.

20 El comprimido de mesilato de bromocriptina preparado mediante los procedimientos descritos en la presente memoria puede formularse con ácido cítrico. La formulación también puede incluir un agente disgregante. En algunas realizaciones, el agente disgregante es almidón de maíz. En algunas realizaciones, la formulación comprende además lactosa, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, los comprimidos de mesilato de bromocriptina se preparan sustancialmente tal como se describe en el ejemplo 1.

25 Tal como se ha discutido anteriormente, los datos proporcionados en el ejemplo 8 (tabla 11) ilustran el efecto del procesamiento de mesilato de bromocriptina para mejorar y proporcionar propiedades de disolución consistentes y muestran que se obtuvo un grado significativamente mayor de liberación del fármaco (a los 30 minutos) a partir de comprimidos fabricados utilizando mesilato de bromocriptina micronizado en comparación con el mismo lote de mesilato de bromocriptina sin micronización. Los datos también demuestran la efectividad de controlar el tamaño de partícula y utilizar el procesamiento para reducir el tamaño de partícula de mesilato de bromocriptina para producir de manera consistente un producto farmacológico con propiedades de liberación superiores.

35 Los comprimidos de mesilato de bromocriptina descritos en el presente documento, y los comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados mediante los procedimientos de el presente documento, pueden utilizarse para tratar la diabetes tipo 2 mediante la mejora del control glucémico en un individuo con diabetes tipo 2. El comprimido se administra dentro de, aproximadamente, dos horas después de despertarse por la mañana con comida. La dosis inicial es de 0,8 mg de bromocriptina, aproximadamente al día, que se incrementa semanalmente en un comprimido hasta que se alcanza una dosis diaria máxima tolerada de, aproximadamente, 1,6 a, aproximadamente, 4,8 mg (2 a 6 comprimidos).

EJEMPLOS

45 A continuación, los únicos ejemplos que quedan dentro del alcance de las reivindicaciones son: ejemplo 6, entradas 3-14 y 17 de la tabla 9; ejemplo 8, entrada 2 de la tabla 11 y ejemplos 9 y 10.

Ejemplo 1. Preparación de una formulación de comprimido de mesilato de bromocriptina.

50 Los comprimidos de mesilato de bromocriptina se preparan con los ingredientes enumerados en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Formulación de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

| Ingrediente | Cantidad (mg/comprimido) | Cantidad (kg/lote) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Mesilato de bromocriptina USP | 0,945 | 0,84 |
| Almidón de maíz NF | 9,00 | 8,00 |
| Ácido cítrico anhidro granular USP | 1,35 | 1,20 |
| Lactosa anhidra NF | 77,58 | 69,00 |
| Dióxido de silicio coloidal NF | 0,45 | 0,40 |
| Estearato de magnesio NF | 0,675 | 0,60 |
| Peso total | 90,0 | 80,0 |

Los comprimidos se prepararon mediante mezcla geométrica por trituración de mesilato de bromocriptina (Euticals S.p.a., Milán) con almidón de maíz como cuatro trituraciones en una mezcladora en V PK BlendMaster™. Secuencialmente, se mezclaron dos subcargas de ácido cítrico anhidro granular y almidón de maíz en un PK BlendMaster™. Estas dos subcargas se dividieron cada una en dos subcargas iguales, produciendo un total de cuatro subcargas. Posteriormente, cada una de las cuatro trituraciones de mesilato de bromocriptina se mezcló con cantidades ajustadas de lactosa anhidra, almidón de maíz y una subcarga de ácido cítrico/almidón de maíz en un mezclador Fielder PMA 65 para formar cuatro premezclas [A-D]. Se retiró una cantidad de 2,0 kg después de la premezcla A para mezclar en un PK BlendMaster™ con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio para formar una premezcla de lubricante. A continuación, las cuatro premezclas se cargaron en orden secuencial, con la premezcla de lubricante cargada entre las premezclas B y C, en un mezclador en V de 5 pies³ en el que se realizó la lubricación/mezcla final. La mezcla lubricada se descargó posteriormente en un recipiente de acero inoxidable que se utilizó para alimentar una prensa de comprimidos HATA de 38 estaciones. Los comprimidos se comprimieron utilizando la prensa de comprimidos.

Ejemplo 2. Estudios de validación para los comprimidos preparados según el ejemplo 1.

Se prepararon tres lotes utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para validar el procedimiento de fabricación. Los perfiles de liberación de fármaco para muestras de los comprimidos se midieron utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C. La tabla 2 a continuación muestra los perfiles de liberación del fármaco obtenidos para los comprimidos de cada lote.

Tabla 2. liberación de fármaco de tres lotes de mesilato de bromocriptina comprimidos preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 1.

| Lote No. | Tiempo (minutos) | % de liberación promedio (n=12) |
|----------|------------------|---------------------------------|
| 1 | 10 | 78 |
| | 20 | 96 |
| | 30 | 99 |
| | 40 | 100 |
| 2 | 10 | 72 |
| | 20 | 91 |
| | 30 | 97 |
| | 40 | 98 |
| 3 | 10 | 81 |
| | 20 | 95 |
| | 30 | 100 |
| | 40 | 101 |

Además, se evaluaron la uniformidad de la mezcla y la uniformidad del contenido del comprimido.

La uniformidad de la mezcla se evaluó analizando el contenido de la formulación en polvo en diez ubicaciones en el mezclador después de la mezcla final pero antes de la formación de comprimidos. Todos los lotes cumplieron los criterios de uniformidad de mezcla.

Se evaluó la uniformidad del contenido del comprimido en una muestra de 60 comprimidos de cada lote. Los comprimidos se analizaron para evaluar, entre otras cosas, la cantidad de bromocriptina presente en el comprimido en relación con la cantidad marcada de 0,8 mg de bromocriptina. Además, se calculó el promedio y la desviación estándar relativa (DER) del contenido de mesilato de bromocriptina para cada lote. Los resultados de uniformidad de contenido obtenidos se resumen en la tabla 3. Los requisitos de uniformidad de contenido de comprimidos no se cumplieron para los lotes 2 y 3. Además, se observó una tendencia en los tres lotes en los que se descubrió el mayor contenido de ingrediente activo en los comprimidos preparados en el final del proceso de compresión.

Tabla 3. Evaluación de la uniformidad del contenido para tres lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados como se describe en el ejemplo 1 (n = 60 comprimidos para cada lote).

| Lote No. | Contenido de bromocriptina (% de lo marcado) | | DER | Criterio de Aceptación de DER [†] | Aceptado/Rechazado |
|----------|--|------------|------|--|--------------------|
| | Promedio | Gama | | | |
| 1 | 101,5 | 95,4-108,9 | 3,13 | 4,52 | Aceptado |
| 2 | 103,0 | 96,7-113,2 | 4,03 | 4,01 | Rechazado |
| 3 | 100,5 | 92,2-113,1 | 5,05 | 4,85 | Rechazado |

[†] Los criterios de pase DER varían según el contenido de bromocriptina y se calculan utilizando el procedimiento de Bergum. El cumplimiento del criterio proporciona una garantía del 90 % de que, como mínimo, el 95 % de las muestras futuras de la misma población pasarían la prueba de uniformidad de contenido de USP

Ejemplo 3. Procedimiento modificado para la preparación de una formulación de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

Se prepararon comprimidos de mesilato de bromocriptina que tenían los ingredientes enumerados en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Formulación de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

| Ingrediente | Cantidad (mg/comprimido) | Cantidad (kg/lote) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Mesilato de bromocriptina USP | 0,945 | 0,84 |
| Almidón de maíz NF | 9,00 | 8,00 |
| Ácido cítrico anhidro granular USP | 1,35 | 1,20 |
| Lactosa anhidra NF | 77,58 | 69,00 |
| Dióxido de silicio coloidal NF | 0,45 | 0,40 |
| Estearato de magnesio NF | 0,675 | 0,60 |
| Peso total | 90,0 | 80,0 |

Los comprimidos se prepararon mediante mezcla geométrica por trituración de mesilato de bromocriptina (Euticals S.p.a., Milán) con almidón de maíz como cuatro trituraciones en una mezcladora en V PK BlendMaster[™]. Secuencialmente, se mezclaron dos subcargas de ácido cítrico anhidro granular y almidón de maíz en un PK BlendMaster[™]. Estas dos subcargas se dividieron cada una en dos subcargas iguales, produciendo un total de cuatro subcargas. Posteriormente, cada una de las cuatro trituraciones de mesilato de bromocriptina se mezcló con cantidades ajustadas de lactosa anhidra, almidón de maíz y una subcarga de ácido cítrico/almidón de maíz en un mezclador Fielder PMA 65 para formar cuatro premezclas [A-D]. Se retiró una cantidad de 2,0 kg después de la premezcla A para mezclar en un PK BlendMaster[™] con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio para formar una premezcla de lubricante. A continuación, las cuatro premezclas se cargaron en orden secuencial, con la premezcla de lubricante cargada entre las premezclas B y C, en un recipiente de tolva de 8 pies³ en el que se realizó la lubricación/mezcla final. La mezcla lubricada se transfirió posteriormente desde el recipiente de tolva a una prensa de comprimidos utilizando un conducto de transferencia con válvula, y posteriormente se comprimió utilizando una prensa de comprimidos Hata de 38 estaciones.

Ejemplo 4. Estudios de validación para comprimidos preparados según el ejemplo 3.

Para validar el procedimiento de fabricación, se prepararon tres lotes utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 3. Los perfiles de liberación de fármaco para muestras de los comprimidos se midieron utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C. La tabla 5 a continuación muestra los perfiles de liberación de fármaco obtenidos para los comprimidos de cada lote.

Tabla 5. Liberación de fármaco de tres lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 3.

| Lote No. | Tiempo (minutos) | % de liberación promedio (n=12) |
|----------|------------------|---------------------------------|
| 1 | 10 | 91 |
| | 20 | 101 |
| | 30 | 104 |
| | 40 | 103 |
| 2 | 10 | 84 |
| | 20 | 100 |
| | 30 | 103 |
| | 40 | 104 |
| 3 | 10 | 83 |
| | 20 | 95 |
| | 30 | 97 |
| | 40 | 98 |

Además, se evaluaron la uniformidad de la mezcla y la uniformidad del contenido del comprimido.

5

La uniformidad de la mezcla se evaluó analizando el contenido de la formulación en polvo en diez ubicaciones en el mezclador después de la mezcla final pero antes de la formación de comprimidos. Todos los lotes cumplieron los criterios de uniformidad de mezcla.

10

Se evaluó la uniformidad del contenido del comprimido en una muestra de 60 comprimidos de cada lote. Los comprimidos se analizaron para evaluar, entre otras cosas, la cantidad de bromocriptina presente en el comprimido en relación con la cantidad marcada de 0,8 mg de bromocriptina. Además, se calculó el promedio y la desviación estándar relativa (DER) del contenido de mesilato de bromocriptina para cada lote. Los resultados de uniformidad de contenido obtenidos se resumen en la tabla 6. En este caso, los tres lotes cumplieron los requisitos de uniformidad de contenido del comprimido, observándose valores de DER que fueron significativamente más bajos que los valores de DER citados en el ejemplo 2.

15

Tabla 6. Evaluación de la uniformidad del contenido para tres lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados tal como se describe en el ejemplo 4 (n = 60 comprimidos para cada lote).

| Lote No. | Contenido de bromocriptina (% de lo marcado) | | DER | Criterio de Aceptación de DER [†] | Aceptado/Rechazado |
|----------|--|------------|------|--|--------------------|
| | Promedio | Gama | | | |
| 1 | 102,5 | 98,6-110,4 | 1,83 | 4,18 | Aceptado |
| 2 | 101,5 | 96,9-107,0 | 2,24 | 4,52 | Aceptado |
| 3 | 100,8 | 95,7-105,9 | 1,83 | 4,75 | Aceptado |

[†] Los criterios de pase DER varían según el contenido de bromocriptina y se calculan utilizando el procedimiento de Bergum. El cumplimiento del criterio proporciona una garantía del 90 % de que, como mínimo, el 95 % de las muestras futuras de la misma población pasarían la prueba de uniformidad de contenido de USP

20

Ejemplo 5. Evaluación de la liberación de fármaco a partir de preparaciones de comprimidos de mesilato de bromocriptina

25

Durante un período de tiempo, se prepararon varios lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina mediante procedimientos sustancialmente similares al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando mesilato de bromocriptina micronizado comprado en Euticals S.p.a. Se midió la liberación del fármaco de cada lote de comprimidos utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C a los 30 minutos. El resultado de las mediciones de liberación del fármaco, que muestra el porcentaje de fármaco liberado, aproximadamente, a los 30 minutos para cada lote (las entradas 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 20 y 22 son para lotes de comprimidos individuales, otras entradas representan

30

datos de múltiples lotes de comprimidos) se resume en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Resultados de disolución que muestran el porcentaje de mesilato de bromocriptina liberado a los 30 minutos de diferentes lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados mediante procedimientos sustancialmente similares al ejemplo 1.

5

| Entrada de tabla | Porcentaje promedio liberado a los 30 minutos (n = 6 a 24) |
|------------------|--|
| 1 | 96 |
| 2 | 93 |
| 3 | 93 |
| 4 | 93 |
| 5 | 91 |
| 6 | 91 |
| 7 | 94 |
| 8 | 95 |
| 9 | 96 |
| 10 | 97 |
| 11 | 98 |
| 12 | 98 |
| 13 | 99 |
| 14 | 104 |
| 15 | 89 |
| 16 | 91 |
| 17 | 91 |
| 18 | 92 |
| 19 | 92 |
| 20 | 87 |
| 21 | 87 |
| 22 | 87 |
| 23 | 89 |
| 24 | 78 |
| 25 | 89 |
| 26 | 82 |
| 27 | 84 |
| 28 | 68 |
| 29 | 72 |
| 30 | 76 |

Ejemplo 6. Investigación de las causas de la liberación variable del fármaco de preparaciones de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

10 Se realizó una investigación sobre las posibles razones de la liberación variable del fármaco a partir de diferentes preparaciones de comprimidos de mesilato de bromocriptina. La investigación cubrió fuentes analíticas y de fabricación para los resultados inesperados de liberación de fármacos.

15 Se investigaron diversas variables en el procedimiento analítico de HPLC utilizado para medir el grado de liberación del fármaco. Aunque se descubrió que se podían conseguir mejoras menores para reducir la

variabilidad, por ejemplo, mediante la utilización de material de vidrio con bajo contenido de actínicos, un inyector automático de HPLC enfriado y jeringas de plástico desechables, la variabilidad no podía atribuirse solo a causas de laboratorio.

- 5 La investigación del proceso de fabricación incluyó numerosos aspectos del proceso de producción, incluyendo las materias primas, equipos, operadores, registros de lotes y datos de lotes sin identificar una causa raíz. Como resultado, se diseñaron estudios a menor escala para evaluar las variables de formulación y las variables operativas clave del proceso de producción. En la tabla 8 se proporciona un resumen de estos estudios y los resultados obtenidos.

10

Tabla 8. Resumen de las investigaciones de proceso realizadas para investigar la causa de la liberación variable del fármaco a partir de preparaciones de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

| Descripción del estudio | Resultados de disolución |
|---|--------------------------|
| Tiempo de mezcla de lubricación bajo | Comparable al control |
| Tiempo de mezcla de lubricación elevado | Comparable al control |
| Dureza de comprimido baja | Comparable al control |
| Dureza de comprimido elevada | Comparable al control |
| Velocidad de alimentación baja | Comparable al control |
| Velocidad de alimentación elevada | Comparable al control |
| Lactosa de tamaño de partícula pequeño | Comparable al control |
| Concentración reducida de estearato de magnesio | Comparable al control |
| Eliminación de dióxido de silicio | Comparable al control |
| Concentración reducida de almidón de maíz | Comparable al control |
| Concentración aumentada de almidón de maíz | Comparable al control |

- 15 Finalmente, se investigó el posible papel del tamaño de partícula del mesilato de bromocriptina utilizado en el proceso de fabricación. La distribución de tamaños de partícula basada en el volumen para el mesilato de bromocriptina utilizado en la preparación de los lotes de comprimidos se midió mediante difracción láser utilizando un difractor láser HELOS Sympatec. Los resultados se muestran en la tabla 9, que enumera la distribución de tamaños de partícula de bromocriptina que se determinó para los diversos lotes de mesilato de bromocriptina y el porcentaje de fármaco que se liberó en 30 minutos determinado para cada uno de los lotes.

20

Tabla 9. Resultados de disolución que muestran la relación entre el porcentaje de mesilato de bromocriptina liberado en 30 minutos en lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina y las distribuciones de tamaño de partícula del mesilato de bromocriptina utilizado para la preparación de los comprimidos.

25

| Entrada de tabla | Dv10 | Dv50 | Dv90 | Intervalo | Porcentaje promedio liberado en aproximadamente 30 minutos (n = 6 a 24) |
|------------------|------|------|------|-----------|---|
| 1 | 1,5 | 4,2 | 12,6 | 2,7 | 96 |
| 2 | 1,5 | 4,2 | 12,6 | 2,7 | 93 |
| 3 | 1,8 | 5,3 | 14,4 | 2,4 | 93 |
| 4 | 1,6 | 4,6 | 12,3 | 2,3 | 93 |
| 5 | 1,8 | 5,3 | 14,4 | 2,4 | 91 |
| 6 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 91 |
| 7 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 94 |
| 8 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 95 |
| 9 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 96 |
| 10 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 97 |

| Entrada de tabla | Dv10 | Dv50 | Dv90 | Intervalo | Porcentaje promedio liberado en aproximadamente 30 minutos (n = 6 a 24) |
|------------------|------|------|------|-----------|---|
| 11 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 98 |
| 12 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 98 |
| 13 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 99 |
| 14 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 104 |
| 15 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 89 |
| 16 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 91 |
| 17 | 2,4 | 7,2 | 15,3 | 1,8 | 91 |
| 18 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 92 |
| 19 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 92 |
| 20 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 87 |
| 21 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 87 |
| 22 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 87 |
| 23 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 89 |
| 24 | 3,9 | 13,7 | 57,4 | 3,9 | 78 |
| 25 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 89 |
| 26 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 82 |
| 27 | 3,1 | 10,4 | 28,1 | 2,4 | 84 |
| 28 | 2,3 | 7,9 | 25,8 | 3,0 | 68 |
| 29 | 2,3 | 7,9 | 25,8 | 3,0 | 72 |
| 30 | 2,3 | 7,9 | 25,8 | 3,0 | 76 |

Los resultados muestran una correlación entre la liberación del fármaco y la distribución de tamaños de partícula del mesilato de bromocriptina que se utilizó para preparar el lote de comprimidos. Los comprimidos preparados utilizando partículas de mesilato de bromocriptina en las que el Dv90 era inferior a, aproximadamente, 20 μm proporcionaron de manera consistente un perfil de liberación en el que se había liberado el 90 % o más del fármaco en, aproximadamente, 30 minutos. Por el contrario, el material con una distribución de tamaños de partícula mayor de, aproximadamente, 20 μm proporcionó una liberación de fármaco variable o baja. La correlación entre el porcentaje de liberación de fármaco y la Dv90 se representa en la figura 1.

5

Además, el intervalo de la distribución de tamaños de partícula también se correlacionó con la liberación del fármaco. La correlación entre el porcentaje de liberación de fármaco y el intervalo de la distribución de tamaños de partícula se representa en la figura 2.

10

Ejemplo 7. Micronización de mesilato de bromocriptina.

15

Se micronizaron lotes de mesilato de bromocriptina utilizando un molino de chorros en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura controlada de 0 °C. La distribución de tamaños de partícula en volumen se midió utilizando un difractómetro láser HELOS H1013 de Sympatec. La tabla 10 muestra la distribución de tamaños de partícula de mesilato de bromocriptina medida para cada lote de mesilato de bromocriptina antes y después de la micronización, lo que demuestra que la micronización de materiales en masa, que tienen distribuciones de tamaño de partículas bastante diferentes antes de la micronización, dio como resultado materiales micronizados con distribuciones de tamaño de partícula similares. La figura 3A muestra la distribución de tamaños de partícula basada en volumen medida para el material de la tabla 6, entrada 1 antes de la micronización y la figura 3B muestra la distribución de tamaños de partícula basada en volumen medida para el mismo material después de la micronización.

20

25

También se investigaron antes y después el perfil de impurezas (porcentaje de impurezas principales), el patrón de difracción de rayos X en polvo, los espectros de IR y los termogramas de calorimetría diferencial de barrido de los lotes de mesilato de bromocriptina. No se observaron diferencias significativas, lo que sugiere que el proceso de micronización no modifica la pureza o la forma de estado sólido del mesilato de bromocriptina.

30

Tabla 10. Distribuciones de tamaño de partícula de mesilato de bromocriptina antes y después de la micronización.

| Entrada de tabla | Antes de la micronización | | | Después de la micronización | | |
|------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|
| | % < 1 µm | % < 10 µm | % < 15 µm | % < 1 µm | % < 10 µm | % < 15 µm |
| 1 | 1 | 19 | 29 | 8 | 97 | 100 |
| 2 | 1 | 55 | 77 | 6 | 98 | 100 |
| 3 | 1 | 31 | 45 | 9 | 98 | 100 |

5 **Ejemplo 8. Efecto de micronizar el mesilato de bromocriptina para mejorar las propiedades de liberación del fármaco.**

Los datos proporcionados en la tabla 11 ilustran el efecto del procesamiento de mesilato de bromocriptina para mejorar y proporcionar propiedades de disolución consistentes. Los comprimidos de mesilato de bromocriptina se prepararon sustancialmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 anterior, en el que dichos procedimientos incluyen dilución geométrica y mezcla difusional, y se midió y se ensayó la disolución de los comprimidos (n = 12) en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C. Los comprimidos preparados eran idénticos, excepto porque se preparó un lote de comprimidos (entrada de tabla 1) utilizando mesilato de bromocriptina (no micronizado) obtenido del fabricante del ingrediente farmacéutico activo (Euticals S.p.a, Milán), mientras que se preparó otro lote de comprimidos utilizando el mismo lote de mesilato de bromocriptina pero que se procesó adicionalmente por micronización antes de utilizarse para la fabricación de comprimidos (entrada de tabla 2). Los datos mostraron que los comprimidos preparados con mesilato de bromocriptina micronizado habían mejorado significativamente la liberación del fármaco (a los 30 minutos) en comparación con los comprimidos preparados a partir del mismo lote de mesilato de bromocriptina sin micronización.

Tabla 11. Resultados de disolución que muestran el porcentaje de mesilato de bromocriptina liberado en 30 minutos de diferentes lotes de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

| Entrada de tabla | Bromocriptina utilizada | Distribución de tamaño de partícula | | | Porcentaje promedio liberado en aproximadamente 30 minutos (n=12 comprimidos) |
|------------------|---|-------------------------------------|-----------|-----------|---|
| | | Dv10 (µm) | Dv50 (µm) | Dv90 (µm) | |
| 1 | Mesilato de bromocriptina sin micronización | 1,4 | 5,8 | 26,7 | 69 |
| 2 | Mesilato de bromocriptina micronizado | 0,7 | 1,5 | 3,1 | 98 |

25 **Ejemplo 9. Procedimiento para la preparación de una formulación de comprimido de mesilato de bromocriptina utilizando mesilato de bromocriptina micronizado.**

Se prepararon comprimidos de mesilato de bromocriptina que tenían los ingredientes enumerados en la tabla 12 a continuación.

30

Tabla 12. Formulación de comprimidos de mesilato de bromocriptina.

| Ingrediente | Cantidad (mg/comprimido) | Cantidad (kg/lote) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Mesilato de bromocriptina USP | 0,945 | 0,84 |
| Almidón de maíz NF | 9,00 | 8,00 |
| Ácido cítrico anhidro granular USP | 1,35 | 1,20 |
| Lactosa anhidra NF | 77,58 | 69,00 |
| Dióxido de silicio coloidal NF | 0,45 | 0,40 |
| Estearato de magnesio NF | 0,675 | 0,60 |
| Peso total | 90,0 | 80,0 |

Se micronizaron lotes en bruto de mesilato de bromocriptina utilizando un molino de chorros en atmósfera de nitrógeno a una temperatura controlada de 0 °C. La distribución de tamaños de partícula en volumen se midió utilizando un difractor láser HELOS H1013 de Sympatec. Los comprimidos se prepararon mediante mezcla geométrica mediante trituración de mesilato de bromocriptina micronizado (Euticals S.p.a., Milán) con almidón de maíz como cuatro trituraciones en una mezcladora en V PK BlendMaster™. Secuencialmente, se mezclaron dos subcargas de ácido cítrico anhidro granular y almidón de maíz en un PK BlendMaster™. Estas dos subcargas se dividieron cada una en dos subcargas iguales, produciendo un total de cuatro subcargas. Posteriormente, cada una de las cuatro trituraciones de mesilato de bromocriptina se mezcló con cantidades ajustadas de lactosa anhidra, almidón de maíz y una subcarga de ácido cítrico/almidón de maíz en un mezclador Fielder PMA 65 para formar cuatro premezclas [A-D]. Se eliminó una cantidad de 2,0 kg después de la premezcla A para mezclar en un BlendMaster™ con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio para formar una premezcla de lubricante. A continuación, las cuatro premezclas se cargaron en orden secuencial, con la premezcla de lubricante cargada entre las premezclas B y C, en un recipiente de tolva de 8 pies³ en el que se realizó la lubricación/mezcla final. La mezcla lubricada se transfirió posteriormente desde el recipiente de tolva a una prensa de comprimidos utilizando un conducto de transferencia con válvula, y posteriormente se comprimió utilizando una prensa de comprimidos Hata de 38 estaciones.

Ejemplo 10. Estudios de validación para los comprimidos preparados según el ejemplo 9.

Para validar el procedimiento de fabricación, se prepararon tres lotes utilizando sustancialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 9. Se obtuvieron lotes de mesilato de bromocriptina micronizado de Euticals S.p.a., Milán. Los datos representativos obtenidos para comprimidos preparados a partir de uno de los lotes se resumen a continuación.

En primer lugar, la tabla 13 resume la distribución de tamaños de partícula para el mesilato de bromocriptina micronizado. La distribución de tamaños de partícula para este lote se muestra en la figura 5.

Tabla 13. Distribuciones de tamaño de partícula de mesilato de bromocriptina para el mesilato de bromocriptina micronizado utilizado para fabricar comprimidos como se describe en el ejemplo 9.

| Distribución de tamaño de partícula basado en volumen | | |
|---|-----------|-----------|
| % < 1 µm | % < 10 µm | % < 15 µm |
| 9 | 98 | 100 |

Los perfiles de liberación de fármaco para muestras de los comprimidos se midieron utilizando el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C La tabla 14 a continuación muestra los perfiles de liberación del fármaco obtenidos para comprimidos de un lote representativo.

Tabla 14. Liberación de fármaco de un lote representativo de comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 9.

| Tiempo (minutos) | % de liberación promedio (n=12) |
|------------------|---------------------------------|
| 4 | 18 |
| 7 | 34 |
| 10 | 56 |
| 13 | 76 |
| 16 | 88 |
| 19 | 94 |
| 30 | 98 |

Además, se evaluó la uniformidad de la mezcla y la uniformidad del contenido del comprimido.

La uniformidad de la mezcla se evaluó analizando el contenido de la formulación en polvo en doce ubicaciones en el mezclador después de la mezcla final pero antes de la formación de comprimidos. El lote cumplió los criterios para la uniformidad de la mezcla.

La uniformidad del contenido del comprimido se evaluó tomando muestras en 20 ubicaciones durante todo el proceso de compresión. Posteriormente se evaluó el contenido de bromocriptina en tres comprimidos de cada punto temporal. Los resultados de uniformidad de contenido obtenidos se resumen en la tabla 15.

Tabla 15. Evaluación de la uniformidad de contenido para un lote representativo de comprimidos de mesilato de bromocriptina preparados tal como se ha descrito en el ejemplo 9 (n = 60 comprimidos para cada lote).

| Contenido de bromocriptina (% de lo marcado) | | % DER | Aceptado/Rechazado |
|--|------------|-------|--------------------|
| Promedio | Gama | | |
| 101,4 | 96,6-103,6 | 1,2 | Aceptado |

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación oral que comprende: mesilato de bromocriptina y uno o más excipientes; en la que la forma de dosificación proporciona la absorción de una cantidad sustancial de bromocriptina a través de la mucosa gástrica y/o intestinal cuando se administra a un individuo; en la que la bromocriptina tiene un Dv_{90} de, aproximadamente, 15 μm o inferior; en la que la bromocriptina tiene una distribución de tamaños de partícula con un intervalo de, aproximadamente, 2 o inferior; y en la que la forma de dosificación proporciona un perfil de disolución, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 10 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, en el que se ha liberado, como mínimo, el 80 %, aproximadamente, de la bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos; en la que la forma de dosificación está en la forma de una forma de dosificación sólida.
- 15 2. Forma de dosificación, según la reivindicación 1, en la que la bromocriptina tiene, además, un Dv_{50} de 10 μm o inferior y un Dv_{10} de 3 μm o inferior.
3. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 o 2, en la que la bromocriptina está en forma micronizada.
- 20 4. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 a 3, en la que la bromocriptina tiene un Dv_{90} de, aproximadamente, 10 μm o inferior.
5. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 a 4, en la que no más de, aproximadamente, el 20 % de la bromocriptina tiene un tamaño de partícula inferior a, aproximadamente, 1 μm .
- 25 6. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 a 5, en la que la forma de dosificación proporciona un perfil de disolución, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, en el que no más de, aproximadamente, el 50 % de la bromocriptina se ha liberado en, aproximadamente, 7 minutos, y no más de, aproximadamente, el 75 % de la bromocriptina se ha liberado en, aproximadamente, 10 minutos.
- 30 7. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 a 6, en la que la forma de dosificación proporciona un perfil de disolución, cuando se ensaya en el procedimiento de paleta tipo 2 del aparato USP a 50 rpm en 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a, aproximadamente, 37 °C, en el que se ha liberado, como mínimo, aproximadamente, el 90 % de la bromocriptina en, aproximadamente, 30 minutos.
- 35 8. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 a 7, en la que la forma de dosificación proporciona una dosis de 0,8 mg de bromocriptina y muestra un perfil farmacocinético en el que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) de bromocriptina está entre, aproximadamente, 30 y, aproximadamente, 60 minutos después de la administración oral de la forma farmacéutica al individuo en ayunas o el T_{max} de bromocriptina está entre, aproximadamente, 90 y, aproximadamente, 120 minutos después de la administración oral de la forma de dosificación al individuo en condiciones de alimentación rica en grasas.
- 40 9. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en el tratamiento para controlar la glucemia en la diabetes tipo 2.
- 45 10. Forma de dosificación, según la reivindicación 9, en la que la forma de dosificación se administra por la mañana dentro de las, aproximadamente, dos horas posteriores a despertarse.
- 50 11. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 9 o 10, en la que la bromocriptina está presente en una cantidad que proporciona una dosis de, aproximadamente, 0,8 mg de bromocriptina.
12. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 9 a 11, en la que la bromocriptina tiene un Dv_{90} de, aproximadamente, 5 μm o inferior.
- 55 13. Forma de dosificación, según las reivindicaciones 9 a 12, en la que la bromocriptina tiene un Dv_{99} inferior a, aproximadamente, 15 μm .

FIGURA 1

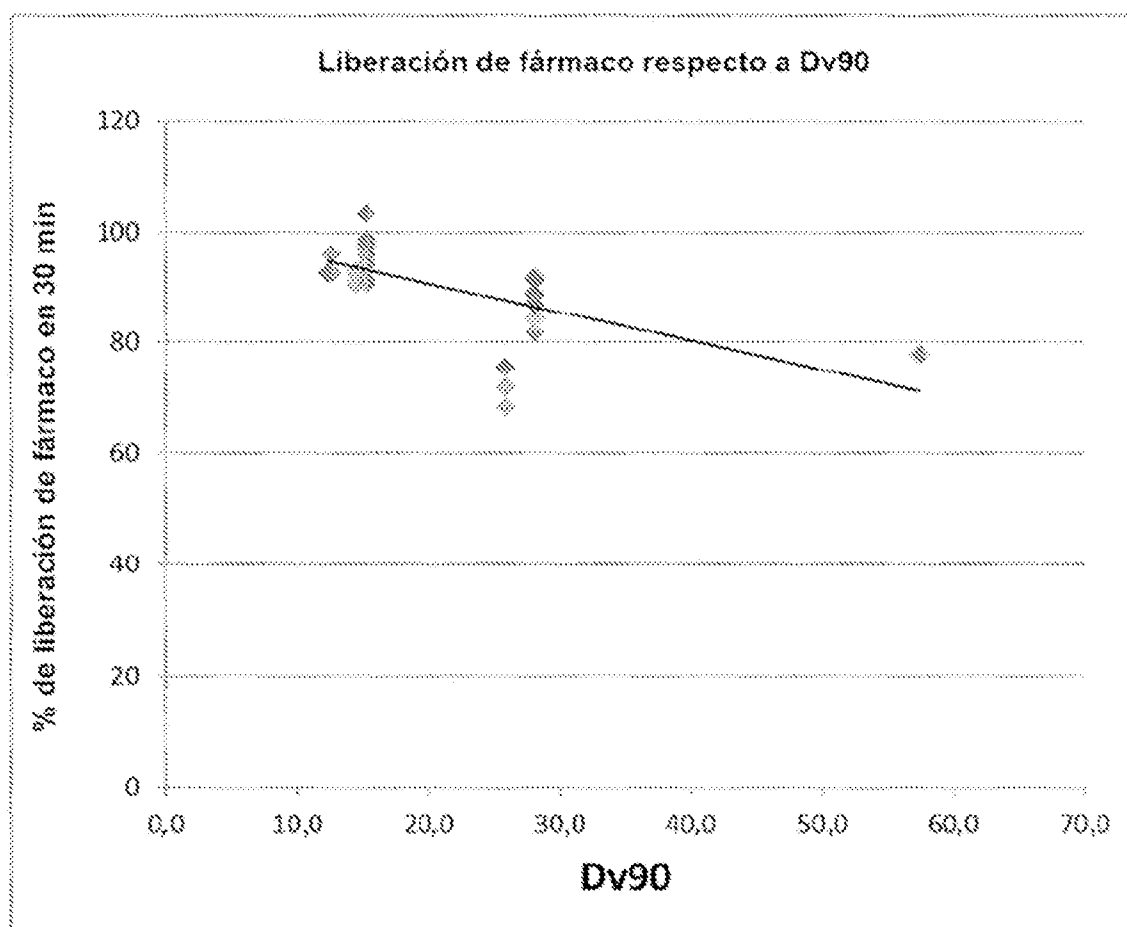


FIGURA 2

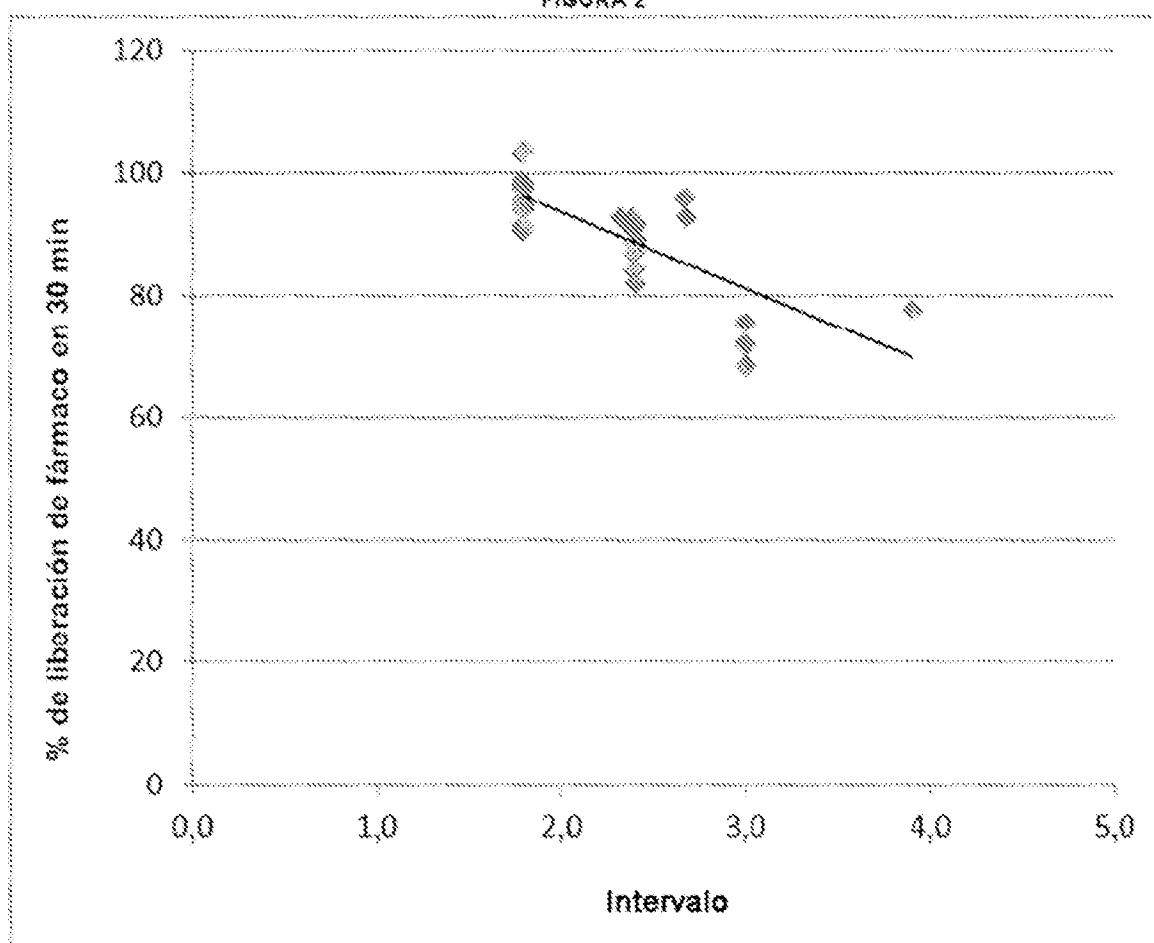


FIGURA 3A

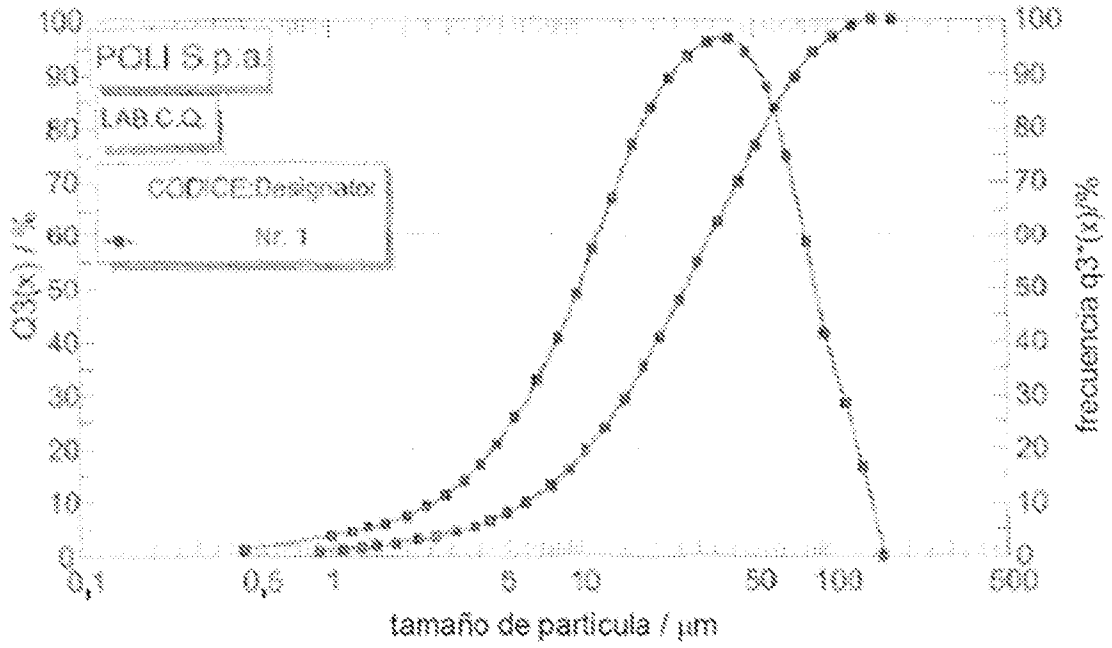


FIGURA 3B

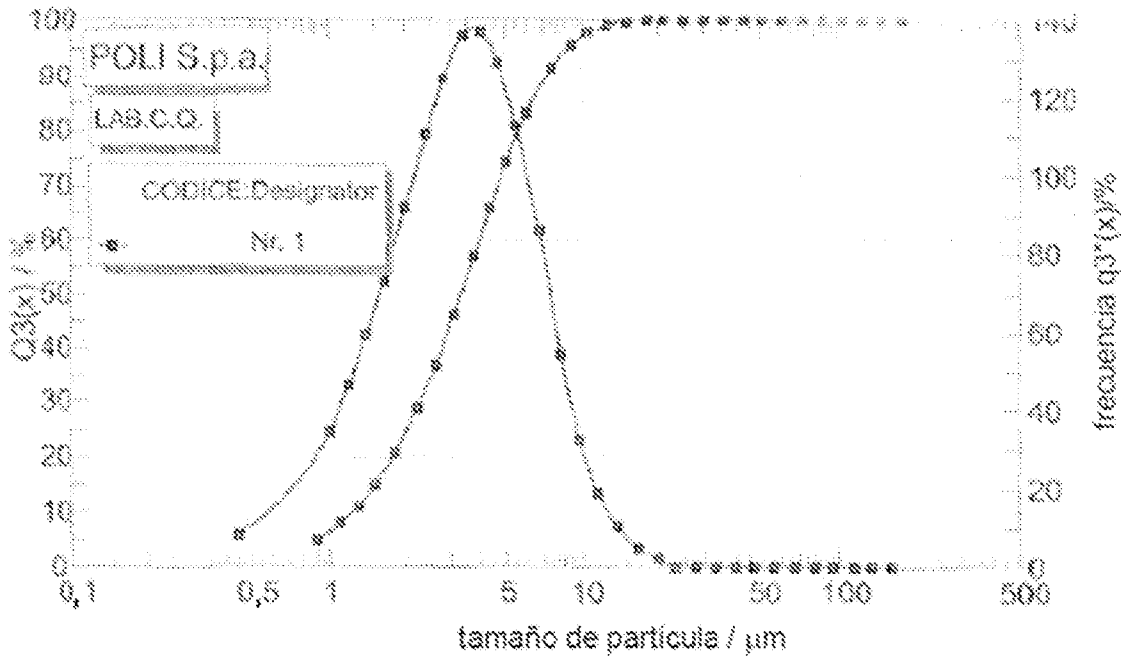


FIGURA 4

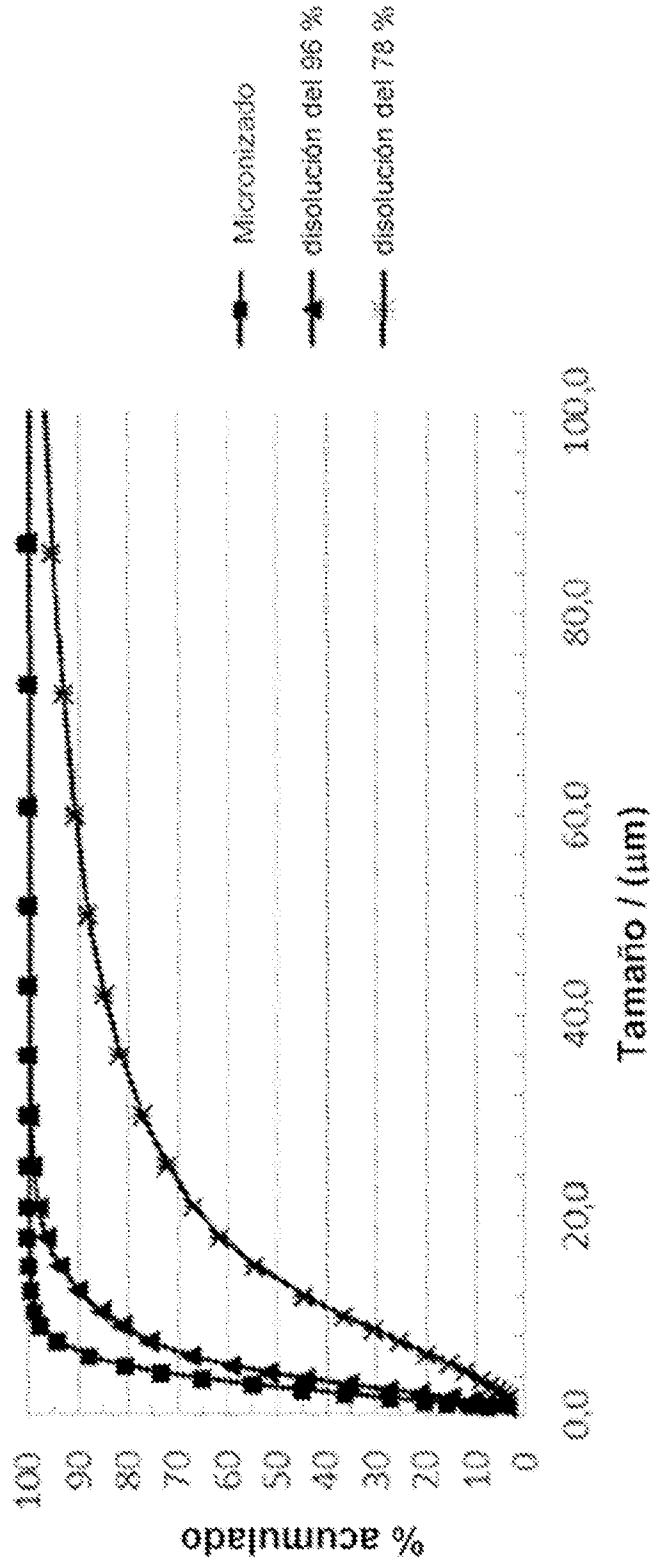
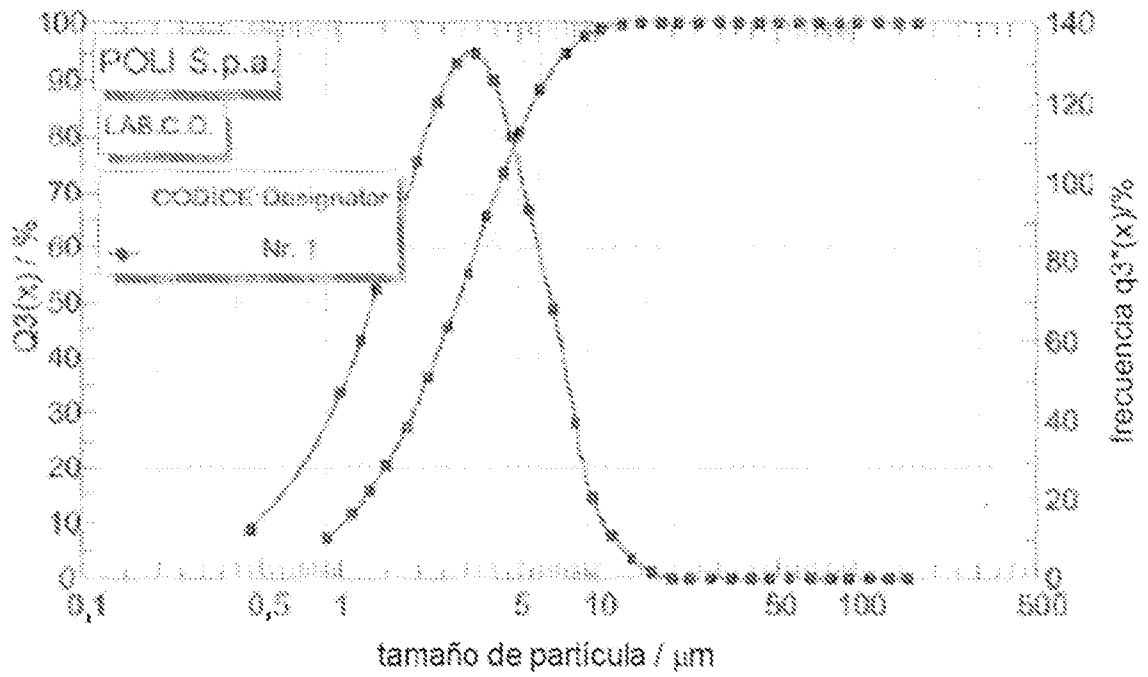


FIGURA 5



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5344832 A
- US 5554623 A
- US 5716957 A
- US 5468755 A
- US 5756513 A
- US 5866584 A
- US 5679685 A
- WO 2009091576 A
- WO 9517170 A1

Literatura no patente citada en la descripción

- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 25614-03-3
- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 22260-51-1
- Dissolution. U.S. Pharmacopoeia (USP). 2011
- **MARTIN et al.** Physical Pharmacy. Lea & Febiger, 1983
- **MERKUS et al.** Particle Size Measurements, Fundamentals, Practice, Quality. Springer, 2009