

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 383 433**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/473** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 15/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06727033 .0**

(96) Fecha de presentación: **08.05.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1885333**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

(54) Título: **Formulación farmacéutica de apomorfina para administración bucal**

(30) Prioridad:

**06.05.2005 GB 0509317**

(73) Titular/es:

**AMARIN PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED  
50 PEMBROKE ROAD  
BALLSBRIDGE 4 DUBLIN, IE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.06.2012**

(72) Inventor/es:

**Clarke, Anthony**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.06.2012**

(74) Agente/Representante:

**Ungría López, Javier**

**ES 2 383 433 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**

Formulación farmacéutica de apomorfina para administración bucal

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de apomorfina, un fármaco usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en el tratamiento de disfunción sexual. Más específicamente la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de apomorfina que son para administración bucal.

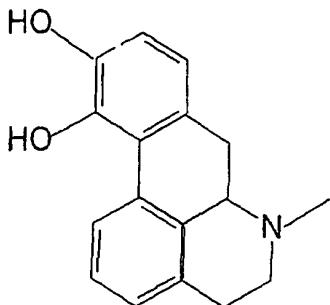
10

**10 Antecedentes de la invención**

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico crónico, progresivo que afecta aproximadamente a 20 de cada 100.000 personas. La enfermedad se caracteriza típicamente por temblor en reposo, rigidez muscular, bradiquinesia e inestabilidad postural. Aunque se desconoce la patología exacta del ciclo de la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se destruyen progresivamente lo que conduce a una disminución neta en la cantidad de dopamina en los ganglios basales. La sustitución de dopamina con levodopa es la terapia actual principal para la enfermedad de Parkinson.

20 Después de un periodo de control de tres a cinco años, el 95 % de personas que padecen la enfermedad de Parkinson desarrollan fluctuaciones de "encendido-apagado". Estas se caracterizan por periodos de algunos minutos a algunas horas durante los cuales el paciente puede moverse y caminar fácilmente ("encendido"), alternado con periodos durante los cuales el paciente padece acinesia grave ("apagado"). Muchos pacientes también padecen otro fenómeno desagradable de periodo de "apagado", tal como depresión, ansiedad, pánico, dolor, delirios y distonía, 25 que sigue una evolución paralela a la fase motora. Los periodos de "apagado" pueden aparecer varias veces al día incluso cuando se administran fármacos anti-parkinsonianos a la dosis óptima.

30 Se ha demostrado que, cuando los agonistas de dopamina se combinan con terapia con levodopa, reducen las discinesias y las fluctuaciones de "encendido-apagado". La apomorfina es un agonista de dopamina no derivado del cornezuelo de centeno que tiene una alta afinidad por los receptores de D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> y una afinidad más baja por los receptores de D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>. Posee la siguiente fórmula estructural:



35 Se ha demostrado que, dosis orales de apomorfina superiores a 500 mg producen una mejora dependiente de la dosis en temblores, rigidez y acinesia pero están asociadas con nefrotoxicidad inducida por fármacos. Se piensa que esto es un resultado de metabolismos nefrotóxicos producidos por el hígado, presumiblemente debido al amplio metabolismo de primer paso.

40 Inyecciones subcutáneas de apomorfina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de fluctuaciones de "encendido-apagado" en la enfermedad del Parkinson en un periodo de 5 a 10 minutos y una duración de 45 a 90 minutos. Ensayos realizados han demostrado inversión constante de acinesia en el periodo de "apagado", una disminución en cuanto a las necesidades diarias de levodopa y consecuentemente una disminución en la cantidad de discinesias en el periodo de "encendido". Las ventajas sobre otros agonistas de dopamina incluyen una rápida 45 aparición de acción y una menor frecuencia de complicaciones fisiológicas. Para una "terapia de rescate" en pacientes con fluctuaciones de "encendido-apagado", la apomorfina también tiene la ventaja sobre otros agonistas de dopamina de que tiene una semivida relativamente corta.

50 Dado que existe una gran variación inter-sujeto en cuanto a la farmacocinética, los pacientes se someten a un periodo de ajuste de dosis inicial al comienzo del tratamiento. Las náuseas y los vómitos que pueden producirse como resultado de la acción dopaminérgica periférica de la apomorfina pueden controlarse con domperidona. A menudo, los pacientes en tratamiento prolongado con apomorfina pueden suspender o disminuir la dosis de domperidona sin reaparición de estos efectos adversos.

55 La amplia aplicación de apomorfina para controlar fluctuaciones de "encendido-apagado", está limitada por la

necesidad de administración subcutánea. Por consiguiente, se han investigado vías de administración alternativas. Se ha demostrado que la apomorfina intranasal es eficaz en pacientes con enfermedad de Parkinson pero producen bloqueo nasal transitorio y sensación de ardor en dos de cinco pacientes sometidos a ensayo. Se ha demostrado que la administración rectal de apomorfina es eficaz y tiene una duración de acción más prolongada que los fármacos

5 administrados por vía subcutánea; sin embargo, son necesarias dosis del fármaco más elevadas debido a algún metabolismo de primer paso. Adicionalmente, la aparición retardada de la acción limita su aplicación como una terapia complementaria de agonistas de dopamina.

10 También se ha estudiado la administración sublingual de apomorfina. El metabolismo mínimo de primer paso permite el uso de cantidades más bajas en comparación con la administración oral convencional de apomorfina. En todos los estudios, todos los pacientes (que se sabía que eran sensibles a apomorfina subcutánea) se "encendieron" por completo. El tiempo medio de la aparición del efecto fue de aproximadamente 30 minutos y fue comparable entre los estudios. La duración media de la acción fue más larga después de la administración sublingual en comparación con la administración subcutánea. Los problemas de formulación detectados fueron sabor desagradable e inconsistencia de la disolución.

15 También se ha investigado el uso de apomorfina en el tratamiento de disfunción sexual. Por ejemplo, en un estudio clínico se ha descubierto que la administración sublingual de apomorfina posee un efecto estadísticamente significativo sobre la disfunción eréctil cuando se compara con placebo (Dula et al Urology 2000; 56: 130, 135). De acuerdo con la bibliografía, la apomorfina promueve la función y el rendimiento sexual debido al efecto que esta ejerce sobre el cerebro, en particular sobre los mecanismos neurológicos de excitación sexual subyacentes. Por tanto, la apomorfina puede usarse para promover o potenciar la función sexual, tratar la disfunción sexual, mejorar la libido y/o reducir la impotencia.

20 25 Para la absorción bucal óptima la apomorfina usada debe estar idealmente no ionizada a pH fisiológico. La  $PK_a$  de la apomorfina es de 8,9 por tanto, por encima de un pH de aproximadamente 9, existen cantidades significativas del fármaco como base libre. Por tanto, a un pH de 3,5 la proporción de apomorfina que está no ionizada es insignificante. La proporción de fármaco que está no ionizado solamente comienza a aumentar cuando el pH de aproxima a 7; un pH alcalino produce proporciones en aumento de fármaco no ionizado. Por tanto, para una absorción optima, el fármaco debe formularse en un medio alcalino.

30 35 La apomorfina sufre oxidación espontánea rápida. Una manera para impedir esto es mantener soluciones acidificadas del fármaco. Se considera que la apomorfina para inyección, disponible en el mercado, tiene un pH de aproximadamente 3,5. Dado que esta está destinada para inyección el pH no ejerce influencia sobre la absorción sistémica. Sin embargo, la formulación para pulverización nasal descrita anteriormente es también una solución acuosa y también se considera que es ácida. Esto implicaría que la formulación no está optimizada para la absorción nasal y la irritación nasal que se ha descrito ciertamente procedería de las propiedades ácidas de la formulación.

40 45 La administración de formulaciones ácidas de apomorfina en la boca estimula la salivación. El exceso de saliva producido es rico en bicarbonato, lo cual pretende neutralizar el ácido y hace que la boca recupere su pH normal, casi neutro. Aunque el aumento resultante del pH debe ayudar a la absorción de la apomorfina, también existe un aumento en la cantidad de fármaco ingerido junto con el volumen de saliva adicional. Como resultado, la cantidad de fármaco disponible para absorción bucal disminuye rápidamente.

#### 45 Sumario de la invención

La presente invención tiene por objeto superar estos problemas y otros asociados con la formulación de apomorfina para la administración en la boca. Su objetivo es conseguir una preparación del fármaco de uso inmediato que esté optimizada para la administración bucal. Por consiguiente, la presente invención proporciona:

50 - Un kit que comprende, en compartimentos separados de un envase, los siguientes componentes:  
 (a) una combinación de apomorfina, o una sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, y un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;  
 55 (b) una solución que comprende un diluyente y un agente modificador de pH;

55 presentándose los componentes de tal manera que puedan combinarse en el momento en que se necesite en una formulación que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que sea para administración bucal.

60 - Un proceso para producir una composición farmacéutica, cuyo proceso comprende combinar apomorfina, o una sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, con una solución que comprenda un diluyente y un agente modificador de pH de tal manera que la formulación resultante se ajuste a un pH de 5 a 10 y sea para administración bucal.

65 - El uso de apomorfina, o una sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, y una solución que comprenda un diluyente y un agente modificador de pH, en la fabricación de un medicamento

que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que se formule para administración bucal a un paciente.

- El uso de apomorfina, o una sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, y una solución que comprenda un diluyente y un agente modificador de pH, en la fabricación de un medicamento que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que se formule para administración bucal a un sujeto, siendo el medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o para promover la función sexual, tratar la disfunción sexual, mejorar la libido o reducir la impotencia.

#### Breve descripción de la Figura

La Figura 1 es un gráfico de la concentración plasmática de apomorfina (eje y) en unidades de ng/ml, frente al tiempo (eje x) en unidades de minutos, en la que:

- La X se refiere a la Formulación 1 de la invención (dosis de apomorfina de 2,5);
- el • sobre una línea continua se refiere a la formulación de dosis de apomorfina de 5 mg del documento WO87/06786;
- el ° sobre una línea continua se refiere a la formulación de dosis de apomorfina de 10 mg descrita en la Tabla I y en la Figura 1 del documento WO87/06786;
- el ° sobre una línea de puntos se refiere a la formulación de dosis de apomorfina de 10 mg descrita en la Tabla II y en la Figura 2 del documento WO87/06786;
- el • sobre un línea discontinua se refiere a la formulación de dosis de apomorfina de 20 mg descrita en el documento WO87/06786;
- el ▲ se refiere a la formulación de dosis de apomorfina de 4 mg descrita en el documento WO99/66916; y
- el Δ se refiere a la formulación de dosis de apomorfina de 8 mg descrita en el documento WO99/66916.

#### Descripción detallada de la Invención

La apomorfina en el componente (a) está presente como la base libre o como una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

El componente (a) está presente en cualquier forma adecuada. En una realización esta está en forma de partículas, por ejemplo, en forma de partículas secas. En otra realización esta está presente en forma de suspensión o líquida. Por ejemplo, el componente (a) puede estar presente como un polvo o gránulos, tal como un polvo seco o gránulos secos. Como alternativa puede estar presente como una suspensión de polvo o gránulos en un medio de suspensión apropiado o disuelto en forma líquida en un líquido disolvente. El medio de suspensión o líquido disolvente puede ser, por ejemplo, agua.

El componente (a) comprende un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen solubilizantes (para ayudar a la solubilidad del agente activo), antioxidantes (para prevenir la oxidación del agente activo) y agentes adhesivos (para prolongar la retención bucal) y agentes formadores de volumen adecuados para polvo seco empleados en preparaciones farmacéuticas convencionales o disolventes convencionales capaces de formar una solución o una suspensión estable de apomorfina como la base libre o sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Este componente se conserva en un envase apropiado por separado del componente (b).

El componente (b) es una solución que comprende un diluyente y un agente modificador de pH. En este contexto, un agente modificador de pH es un agente que puede modificar el pH de una solución para conseguir un pH deseado. El agente modificador de pH sirve para regular el pH de la formulación que resulta de la combinación de los componentes (a) y (b) en el momento en que se necesite. Por tanto, el agente modificador de pH debe poder conseguir un pH que varíe de ligeramente ácido a alcalino, por ejemplo un pH, típicamente de 6 a 10 y más preferentemente de 6 a 7, o de 7 a 9, por ejemplo aproximadamente 6, aproximadamente 7 o aproximadamente 8. El agente modificador de pH es farmacéuticamente aceptable. Puede usarse cualquier agente modificador de pH adecuado, por ejemplo una base, un álcali o un tampón. La base puede ser cualquier base adecuada, por ejemplo una sal carbonato o hidrógeno carbonato, tal como un carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o un hidrógeno carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo; un hidróxido metálico, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo; o un óxido metálico, por ejemplo un óxido de metal alcalino o un óxido de metal alcalinotérreo. El álcali puede ser cualquier álcali adecuado, por ejemplo un carbonato, hidróxido u otra sal iónica básica de un metal alcalino o metal alcalinotérreo. Típicamente, la base o el álcali es un hidróxido de un metal alcalino o metal alcalinotérreo. Más típicamente, la base o el álcali es un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

El agente modificador de pH es típicamente un tampón. En este contexto un tampón es cualquier solución o compuesto que forma una solución con el diluyente del componente (b), que es capaz de resistir cambios en cuanto al pH, por ejemplo después de la adición de un ácido o una base o después de dilución. El tampón debe ser capaz

- de conseguir un pH que varíe de ligeramente ácido a alcalino, por ejemplo un pH de 5 a 10, típicamente de 6 a 10 y más preferentemente de 6 a 9, o de 7 a 9, por ejemplo aproximadamente 6, aproximadamente 7 o aproximadamente 8. El tampón puede ser cualquier tampón adecuado, por ejemplo una sal fosfato tal como un fosfato metálico alcalino. Ejemplos adecuados de sales fosfato incluyen fosfato de sodio y fosfato de potasio. Otros tampones adecuados incluyen: hidrógeno ftalato disódico y dihidrógeno ortofosfato sódico; hidrógeno ftalato dipotásico y dihidrógeno ortofosfato potásico y tetraborato de sodio y ácido clorhídrico. El tampón está típicamente presente en una cantidad del 0,02 al 10 % en peso.
- El diluyente del componente (b) puede ser cualquier eluyente adecuado, por ejemplo agua, un disolvente orgánico polar, una mezcla de agua y un disolvente orgánico polar o cualquier disolvente acuoso. Típicamente, el disolvente orgánico polar es uno que es miscible con agua. El disolvente orgánico polar puede ser un disolvente prótico polar. El disolvente prótico polar puede ser un alcohol, tal como etanol. Como alternativa, el disolvente puede ser polietilenglicol. Típicamente, el diluyente comprende agua. Más típicamente el diluyente es agua. En una realización preferida la solución que es el componente (b) es una solución acuosa.
- El componente (b) puede incluir adicionalmente uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, ejemplos de los cuales incluyen agentes solubilizantes (para ayudar a la solubilidad del agente activo), aromatizantes, antioxidantes (para prevenir la oxidación del agente activo) y agentes adhesivos (para prolongar la retención bucal). Típicamente, una cantidad unitaria del componente (b) contiene de 0,1 a 5 ml del diluyente, por ejemplo de 0,1 a 2 ml del diluyente. Típicamente el diluyente es agua, y una cantidad unitaria de componente (b) contiene de 0,1 a 5 ml de agua, por ejemplo de 0,1 a 2 ml de agua.
- En una realización, el componente (b) es una solución acuosa que comprende agua y un tampón. Por consiguiente la invención proporciona adicionalmente un kit que comprende, en compartimentos de un envase por separado, los siguientes componentes:
- (a) una combinación de apomorfina o una sal de la misma de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable y un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
  - (b) una solución acuosa que comprende agua y un tampón.
- presentándose los componentes de tal manera que puedan combinarse en el momento en que se necesite en una formulación que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que sea adecuada para la administración bucal.
- En el kit de la invención definido en el párrafo anterior, el tampón sirve para regular el pH de la formulación resultante de la combinación de los componentes (a) y (b) en el momento en que se necesite. Por tanto, el tampón debe ser capaz de conseguir un pH que varíe de un tampón ligeramente ácido a alcalino, por ejemplo un pH de 5 a 10, típicamente de 6 a 10 y más preferentemente de 6 a 9, o de 7 a 9, por ejemplo aproximadamente 6, aproximadamente 7 o aproximadamente 8. El tampón puede ser cualquier tampón adecuado, por ejemplo una sal fosfato tal como un fosfato de metal alcalino. Ejemplos adecuados de sales fosfato incluyen fosfato de sodio y fosfato de potasio. El tampón está típicamente presente en una cantidad del 0,02 al 10 % en peso. El componente puede incluir adicionalmente uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, ejemplos de los cuales incluyen solubilizantes (para ayudar a la solubilidad del agente activo), agentes aromatizantes, antioxidantes (para prevenir la oxidación del agente activo) y agentes adhesivos (para prolongar la retención bucal). Una cantidad unitaria del componente (b) contiene de 0,1 a 5 ml de agua, por ejemplo de 0,1 a 2 ml de agua.
- En el kit de la presente invención, el envase que contiene los componentes (a) y (b) comprende al menos dos compartimentos y es típicamente un dispositivo de administración de fármacos de estructura convencional. Los dos componentes se mezclan entre sí en el momento del uso y la formulación resultante se administra a un paciente mediante la vía bucal. Preferentemente la formulación se administra inmediatamente después de mezclar entre sí los dos componentes.
- El producto de apomorfina formulado, obtenido después de mezclar los componentes (a) y (b), es ligeramente ácido, neutro o poco alcalino, preferentemente poco alcalino, para promover la rápida absorción. Esto representa una ventaja sobre las formulaciones de apomorfina existentes, que están acidificadas para preservar la estabilidad pero que por consiguiente no están optimizadas para administración bucal.
- La presente invención proporciona un medio de formulación de apomorfina de tal manera que esta se optimice para administración bucal y absorción rápida al mismo tiempo que es suficientemente estable para prevenir la auto-oxidación. Esto es particularmente importante porque en la enfermedad de Parkinson pueden producirse muy rápidamente fenómenos de "encendido-apagado". La clave de un tratamiento de rescate eficaz es por tanto la rapidez de absorción y por consiguiente la rapidez de acción del agente activo.
- Si el pH del producto se ajusta a aproximadamente 8,0, aproximadamente el 10 % de la apomorfina se convierte en no ionizada y por tanto disponible para la absorción. El grado de ionización del fármaco, dependiente del pH, se mantiene por un equilibrio dinámico. Como un fármaco no ionizado se retira por absorción, los fármacos más ionizados se convierten en no ionizados para restaurar el equilibrio. Como resultado siempre hay una cantidad

suficiente de fármaco no ionizado generado que puede absorberse rápidamente.

Es importante que la formulación de la presente invención esté optimizada para administración bucal y absorción rápida. Por tanto, la formulación puede incluir agentes adicionales, por ejemplo, agentes solubilizantes que 5 potencien la solubilidad de la apomorfina promocionando al mismo tiempo también la absorción bucal, y agentes adhesivos para ayudar a prevenir la pérdida del fármaco por deglución.

La combinación de apomorfina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable y un excipiente o un vehículo 10 farmacéuticamente aceptable se prepara típicamente siguiendo métodos convencionales. Esta se proporciona en cualquier forma adecuada, por ejemplo, como un polvo o gránulos dispersables, como una suspensión o en forma líquida. La combinación puede contener uno o más agentes adicionales, seleccionados, por ejemplo, entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente estética y de sabor agradable.

15 En la combinación que forma el componente (a) del kit de la presente invención, el excipiente o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable es cualquiera que se sabe que es adecuado para la preparación de polvos, comprimidos, gránulos, suspensiones o soluciones. Tales excipientes o vehículos pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o disgregantes, por ejemplo, 20 almidón de maíz, ácido algínico, alginatos, o glicolato almidón de sodio; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, magnesio o estearato de calcio, ácido esteárico o talco; pigmentos; o edulcorantes. Los agentes adicionales que pueden incluirse en el componente (a) incluyen agentes solubilizantes, por ejemplo un poloxámero o lauril sulfato de sodio; un conservante, por ejemplo un antioxidante tal como ácido ascórbico (vitamina C) o α-tocoferol; un agente espesante, por ejemplo alcohol polivinílico; un agente formador de volumen tal como xilitol, lactosa o manitol; o un agente aromatizante o 25 edulcorante tal como sacarosa, sorbitol o sacarina.

Cuando el componente (a) del kit está en forma de una suspensión, este está presente en un medio de suspensión 30 adecuado o en forma de una solución en un disolvente adecuado. El medio o disolvente de suspensión puede ser, por ejemplo, agua. Agentes adicionales, como se ha indicado anteriormente, pueden incluirse en estas formas de componente (a). Tales excipientes o vehículos pueden ser, por ejemplo, disolventes inertes con sales tamponantes para potenciar la estabilidad y/o agentes solubilizantes y/o agentes de suspensión.

35 La solución que es el componente (b) del kit de la presente invención puede contener, además del diluyente y el agente modificador de pH, uno o más excipientes que se sabe que son adecuados para la preparación de soluciones o suspensiones. Típicamente, la solución que es el componente (b) es una solución acuosa en la que el diluyente comprende agua, o es agua, y los uno o más excipientes se seleccionan entre los que se sabe que son adecuados para la preparación de soluciones o suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen conservantes, por ejemplo, un antioxidante tal como ácido ascórbico (vitamina C), α-tocoferol o etil o n-propil p-hidroxibenzoato; un co- 40 disolvente tal como etanol acuoso; un agente espesante tal como alcohol polivinílico; o un agente aromatizante o edulcorante tales como los mencionados anteriormente para el componente (a). Una formulación para pacientes diabéticos puede incluir solamente ingredientes, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan a glucosa o que solamente se metaboliza una cantidad muy pequeña a glucosa.

45 En una realización del kit de la presente invención, la solución que es el componente (b) es una solución acuosa que comprende agua, un tampón y uno o más excipientes que se sabe que son adecuados para la preparación de soluciones o suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen los indicados en el párrafo anterior.

50 La formulación de la presente invención típicamente administra de 0,5 mg a 40 mg de apomorfina (como base libre o sal) por dosis unitaria.

A continuación se indican ejemplos de ingredientes típicos y sus cantidades relativas, en los componentes (a) y (b):

Componente (a) en estado de polvo	
Apomorfina:	0,05 mg-40 mg por dosis unitaria
Poloxámero:	0,0 a 5 % p/p (agente solubilizante)
Lauril sulfato sódico:	0,0 a 5,0 p/p (agente solubilizante)
Alfa-tocoferol:	0,0 a 2,0 % p/p (conservante)
Conservante microbiológico:	0,2 a 2,0 % p/p
Alcohol polivinílico:	0,0 a 5 % p/p (agente espesante)
Aromatizante:	0,0 a 4,00 % p/p
Edulcorante artificial:	0,0 a 4,00 % p/p
Edulcorante natural:	0,0 a 8,00 % p/p
Xilitol cantidad suficiente de mezcla a granel	- agente formador de volumen
Lactosa cantidad suficiente de mezcla a granel	- agente formador de volumen
Manitol cantidad suficiente de mezcla a granel	- agente formador de volumen

Componente (a) en estado de solución o suspensión	
Apomorfina:	0,05 mg-40 mg por dosis unitaria
Agua cs:	0,1 a 2 ml (vehículo)
Sales fosfato:	0,02 a 10 % p/p (tampón)
Sales citrato:	0,02 a 10 % p/p (tampón)
NaOH/HCl cs:	pH de 2 a 7
Aromatizante:	0,005 a 4,00 % p/p
Edulcorante artificial:	0,005 a 4,00 % p/p
Edulcorante natural:	0,005 a 8,00 % p/p
Poloxámero:	0,05 a 5 % p/p (agente solubilizante)
Lauril sulfato sódico	0,05 a 5 % p/p (agente solubilizante)
Otros agentes solubilizantes:	0,05 a 5 % p/p
Alcohol:	0 a 15 % p/v (co-disolvente)
Alfa - tocoferol (o alternativo):	0,02 a 2 % p/p (conservante)
Conservante microbiológico:	0,02 a 2 % p/p (conservante)
Alcohol polivinílico:	0,05 a 5 % p/p (agente espesante)
Goma de agar (o alternativa):	0,05 a 10 % p/p (agente de suspensión)
Componente (b)	
Agua cs:	0,1 a 2 ml (vehículo)
Sales fosfato:	0,02 a 10 % p/p (tampón)
NaOH/HCl cs:	pH de 5 a 10
Aromatizante:	0,005 a 4 % p/p
Edulcorante artificial:	0,005 a 4,00 % p/p
Edulcorante natural:	0,005 a 8,00 % p/p
Poloxámero:	0,05 a 5 % p/p (agente solubilizante)
Lauril sulfato de sodio:	0,05 a 5 % p/p (agente solubilizante)
Otros agentes solubilizantes:	0,05 a 5 % p/p
Alcohol:	0 a 15 % p/v (co-disolvente)
Alfa-tocoferol (o alternativa):	0,02 a 2,00 % p/p (conservante)
Conservante microbiológico:	0,02 a 2,00 % p/p (conservante)
Alcohol polivinílico:	0,5 a 5 % p/p (agente espesante)

- 5 Los componentes (a) y (b), como se ha descrito anteriormente, se combinan, en el momento en que se necesita, en una formulación que se ajusta de un pH de 5 a 10 y que es para la administración bucal. Por tanto, puede prepararse una composición farmacéutica mediante un proceso que comprende la combinación de apomorfina, o una sal de adicción de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, con una solución que comprende un diluyente y un agente modificador de pH, de tal manera que la formulación resultante se ajuste a un pH de 5 a 10 y sea para administración bucal.
- 10 En una realización de este proceso, la solución es una solución acuosa, el diluyente es agua y el agente modificador de pH es un tampón. Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente un proceso para producir una composición farmacéutica, cuyo proceso comprende combinar apomorfina, o una sal de adicción de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, con una solución acuosa que comprende agua y un tampón de tal manera que la formulación resultante está tamponada a un pH de 5 a 10 y es para administración bucal.
- 15 Los componentes (a) y (b), como se ha descrito anteriormente, pueden usarse en la preparación de un medicamento que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que se formule para administración bucal a un paciente. Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de apomorfina o una sal de adicción de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, y una solución que comprende un diluyente y un agente modificador de pH, en la preparación de un medicamento que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que se formule para administración bucal a un paciente.
- 20 En una realización de este uso, la solución es una solución acuosa, el diluyente es agua y el agente modificador de pH es un tampón. Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente el uso de apomorfina o una sal de adicción de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable y una solución acuosa que comprende agua y un tampón, en la preparación de un medicamento que esté tamponado a un pH de 5 a 10 y que se formule para administración bucal a un paciente.
- 25 Los componentes (a) y (b), como se ha descrito anteriormente, también pueden usarse en la preparación de un medicamento que esté ajustado a un pH de 5 a 10 y que esté formulado para administración bucal a un paciente, siendo el medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson o para promover la función sexual, tratar la disfunción sexual, potenciar la libido o reducir la impotencia. Por consiguiente, la presente invención proporciona el

uso de apomorfina, o una sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, y una solución que comprende un diluyente y un agente modificador de pH, en la preparación de un medicamento que se ajuste a un pH de 5 a 10 y que se formule para administración bucal a un sujeto, siendo el medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson o para promover la función sexual, tratar la disfunción sexual, potenciar la libido o reducir la impotencia.

5 En una realización de este uso, la solución es una solución acuosa, el diluyente es agua y el agente modificador de pH es un tampón. Por consiguiente, la presente invención proporciona adicionalmente el uso de apomorfina o una  
10 sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable y una solución acuosa que comprende agua y un tampón, en la preparación de un medicamento que se tampona a un pH de 5 a 10 y que se formula para administración bucal a un sujeto, siendo el medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson o para promover la función sexual, tratar la disfunción sexual, potenciar la libido o reducir la impotencia.

15 La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos:

**Ejemplo 1: preparación de una formulación de la invención**

Como componente (a) se empleó una solución inyectable de apomorfina inyectable en ácido clorhídrico con un pH de 3,5, disponible en el mercado, (nombre comercial "APO-go", suministrada por Britannia Pharmaceuticals). Como  
20 componente (b) se empleó una solución de hidróxido de sodio.

Se añadió una cantidad previamente calculada de hidróxido de sodio a una solución de APO-go para llevar el pH de la solución a 6. La mezcla resultante se puso en un mezclador de agitación vortical. Posteriormente, la mezcla combinada se extrajo dentro una jeringa preparada para lanzar sobre la lengua de un paciente.

25 **Ejemplo 2: estudio farmacocinético**

El objetivo de este estudio fue investigar la biodisponibilidad del clorhidrato de apomorfina tras la administración, a 30 12 voluntarios sanos mediante vía oral, de una formulación que podía prepararse usando un kit bicompartimental de la presente invención. La Formulación 1, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1, se usó individualmente para cada voluntario uno a uno.

Debido a las propiedades eméticas de la apomorfina, los sujetos se trajeron previamente con la domperidona anti-35 emética. Después de dos días de tratamiento previo con dompiperidona, la Formulación 1 se preparó como se describe en el Ejemplo 1 para cada voluntario uno a uno. Los sujetos recibieron una dosis de 2,5 mg de apomorfina por administración de la Formulación 1 mediante vía sublingual: en cada caso la solución se constituyó y se extrajo dentro de una jeringa como se ha descrito en el Ejemplo 1 y después se lanzó sobre la lengua de los voluntarios. Se tomaron muestras de sangre para análisis farmacocinéticos previas a la dosis y a intervalos durante 6 horas 40 después de cada dosis de apomorfina. La evaluación de la biodisponibilidad de la apomorfina se realizó usando los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$  y ABC (área bajo la curva de la concentración de apomorfina plasmática con respecto al tiempo).

Este estudio fue similar al descrito en el documento WO 87/06786, que describe composiciones orales de disolución rápida para agonistas de dopamina y en el documento WO 99/66916, que describe formas de dosificación que contienen apomorfina para mejorar la disfunción eréctil masculina. Debe observarse que la formulación usada en el documento WO 97/06786 se ajustó a un pH de 3,0 (mientras que en la Formulación 1, la solución se ajustó a un pH de 6,0) y que la formulación en el documento WO 99/66916 no tenía un pH ajustado, sino que estaba destinada para administrar lentamente el fármaco.

50 Las biodisponibilidades de las formulaciones de apomorfina proporcionadas por vía bucal se trajeron de los documentos WO 97/06786 y WO 99/66916 o se calcularon a partir de los datos contenidos en su interior (*mostrados en cursiva*) y se compararon con una dosis de 2,5 mg de apomorfina en la Formulación 1 (véase la Tabla I y la Figura 1). Después de la corrección para la dosis administrada, la administración de 2,5 mg de apomorfina como Formulación 1 dio como resultado una biodisponibilidad desproporcionadamente alta (Tabla II). Este resultado concuerda con la disponibilidad inmediata del fármaco por absorción (debido a la administración de una solución de apomorfina; a diferencia de la lenta liberación de la formulación descrita en el documento WO 99/66916) y apoya que una formulación más alta de pH da como resultado una mayor biodisponibilidad (según se demuestra mediante una comparación directa de la formulación de pH 3 descrita en el documento WO 97/06786 y la Formulación 1 que está ajustada a un pH de 6,0)

60

**Tabla I:** biodisponibilidad de la apomorfina proporcionada por administración bucal (valores medios).

Grupo de dosificación (dosis de apomorfina)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	ABC ng.h/ml
Formulación 1 (2,5 mg)	2,60	213,75
WO 97/06786 (5 mg)	1,9	337,6
WO 97/06786 (10 mg; véase la Figura 1 de WO 97/06786)	2,9	504,8
WO 97/06786 (10 mg; véase la Figura 2 de WO 97/06786)	3,2	402,2
WO 97/06786 (20 mg)	3,8	690,1
WO 99/66916 (4 mg)	0,39	45,1
WO 99/66916 (8 mg)	0,87	211,2

**Tabla II:** biodisponibilidad de apomorfina de dosis corregida proporcionada por administración bucal (valores medios)

Grupo de dosificación	C <sub>max</sub> (ng/ml/mg)	ABC ng.h/ml/mg
Formulación 1	1,04	85,50
WO 97/06786	0,31	40,22
WO 99/66916	0,17	28,62

**REIVINDICACIONES**

1. Un kit que comprende, en compartimentos por separado de un envase, los siguientes componentes (a) y (b):

- 5           (a) una combinación de apomorfina, o una sal de adición de ácidos de la misma farmacéuticamente aceptable, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y  
             (b) una solución que comprende un diluyente y un agente modificador de pH; presentándose los componentes de tal manera que pueden combinarse en el momento en que se necesita en una formulación que se ajusta a un pH que varía de 5 a 10 y que es para administración bucal.

10          2. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el diluyente es agua.

15          3. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que el agente modificador de pH es un tampón y la formulación está tamponada a un pH que varía de 5 a 10.

15          4. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el componente (a) está presente en forma de partículas.

20          5. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el componente (a) está presente en forma de suspensión o en forma líquida.

25          6. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el componente (b) comprende adicionalmente uno o más agentes adicionales farmacéuticamente aceptables seleccionados de solubilizantes, agentes adhesivos, antioxidantes, agentes aromatizantes y edulcorantes.

25

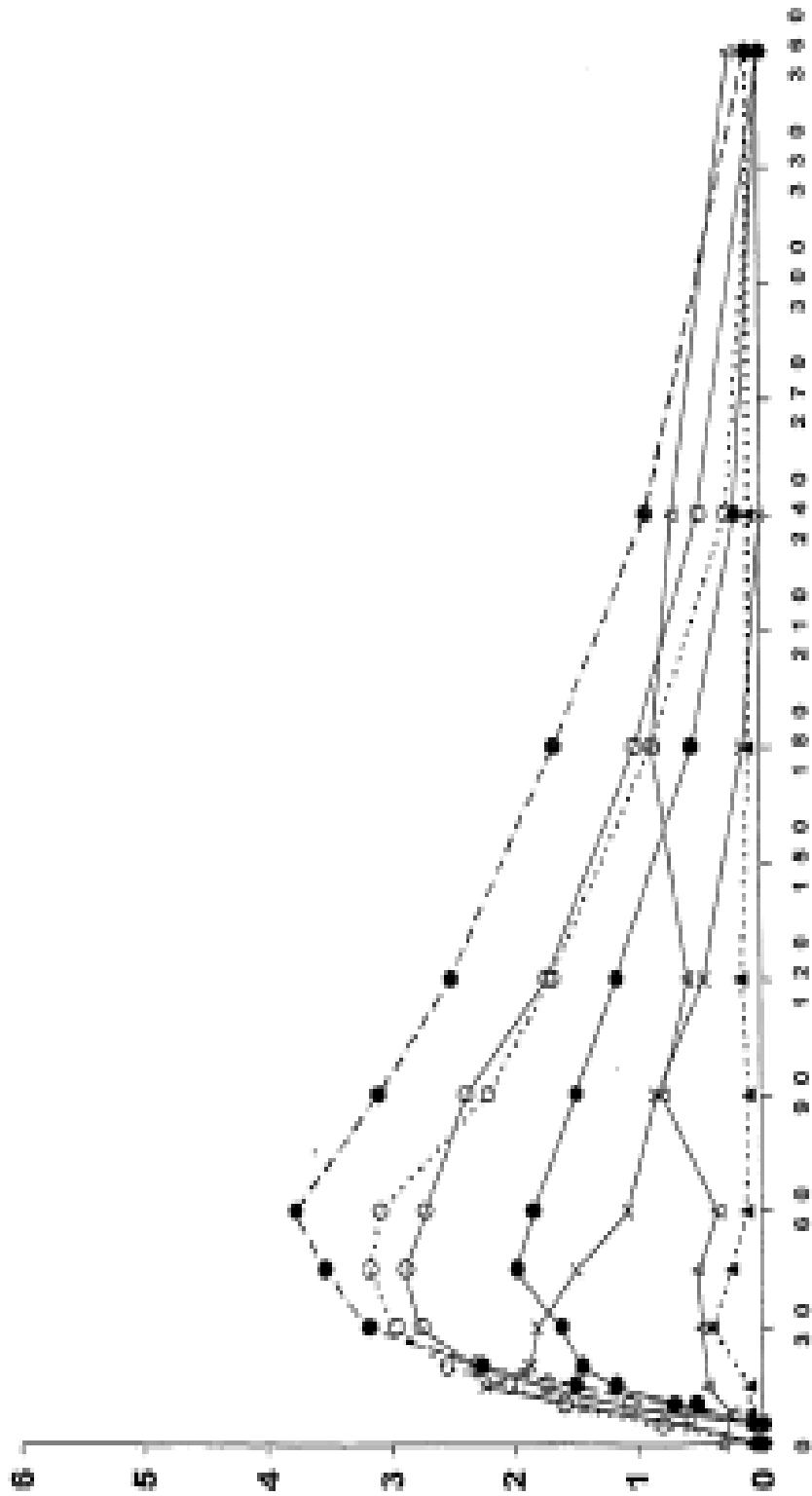


Fig. 1