

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 077**

51 Int. Cl.:

A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2010 E 15175258 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2952191**

54 Título: **Apomorfina sublingual**

30 Prioridad:

12.06.2009 US 186445 P

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

07.02.2019

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**GIOVINAZZO, ANTHONY JOHN;
HEDDEN, DAVID BRUCE;
DE SOMER, MARC L. y
BRYSON, NATHAN JOHN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 699 077 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

Apomorfina sublingual

Antecedentes de la invención

5 La invención se refiere a composiciones que incluyen apomorfina y se formulan para administración sublingual y al uso de tales composiciones para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad degenerativa progresiva del sistema nervioso central. El riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad, y los individuos afectados son normalmente adultos mayores de 40 años. La enfermedad de Parkinson existe en todas las partes del mundo, y afecta a más de 1,5 millones de individuos sólo en los Estados Unidos.

10 Aunque la causa primaria de la enfermedad de Parkinson no se conoce, esta enfermedad se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La sustancia negra es una parte del cerebro inferior, o tronco cerebral que ayuda a controlar los movimientos voluntarios. Se cree que la deficiencia de dopamina en el cerebro causada por la pérdida de estas neuronas ocasiona los síntomas observables de la enfermedad.

15 Los síntomas de la enfermedad de Parkinson varían de paciente a paciente. El síntoma más común es una escasez de movimiento y rigidez, caracterizada por un aumento del agarrotamiento de los músculos esqueléticos voluntarios. Otros síntomas incluyen temblor de reposo, bradicinesia (lentitud de movimiento), falta de equilibrio y problemas para caminar. Los síntomas secundarios comunes incluyen depresión, trastornos del sueño, mareos, postura encorvada, demencia, problemas con el habla, la respiración y la deglución. Los síntomas empeoran progresivamente con el tiempo y, finalmente producen la muerte.

20 Existe una variedad de tratamientos terapéuticos para la enfermedad de Parkinson. Tal vez el más conocido es la levodopa, un precursor de la dopamina. Aunque la administración de levodopa puede dar lugar a una notable mejora de los síntomas, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios graves, incluyendo náuseas y vómitos. La administración concurrente de carbidopa con levodopa es una mejora importante, ya que la adición de carbidopa inhibe el metabolismo de la levodopa en el intestino, hígado y otros tejidos, permitiendo así que llegue más levodopa
25 al cerebro. Otros agonistas de la dopamina, tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, y andropinirol se utilizan también para tratar la enfermedad de Parkinson, y se pueden administrar a pacientes con enfermedad de Parkinson solos o en combinación con levodopa.

30 Muchos pacientes desarrollan movimientos coreiformes involuntarios que son el resultado de la activación excesiva de los receptores de dopamina. Estos movimientos suelen afectar a la cara y a las extremidades, y pueden llegar a ser muy intensos. Tales movimientos desaparecen si se reduce la dosis del precursor de dopamina (por ejemplo, levodopa) o del agonista de dopamina, pero esto provoca normalmente que vuelva la rigidez. Por otra parte, el margen entre los efectos beneficiosos y los efectos no deseados parece estrecharse progresivamente cuando el período de tratamiento quimioterapéutico se prolonga.

35 Otra complicación del tratamiento quimioterapéutico a largo plazo con agonistas de la dopamina es el desarrollo de fluctuaciones rápidas en el estado clínico en las que el paciente cambia de repente entre movilidad e inmovilidad durante períodos que varían desde unos minutos a unas horas. Las fluctuaciones son de varios tipos generales. Los fenómenos de desaparición del efecto ("wearing off") son deterioros en el alivio proporcionado por una dosis de levodopa antes de que tenga efecto la siguiente dosis (Van Laar T., CNS Drugs, 17: 475 (2003)). Puesto que están relacionados con el programa de dosificación de un paciente, tales períodos son a menudo relativamente predecibles (Dewey RB Jr., Neurology, 62 (suppl 4): S3-S7 (2004)). En contraste, los fenómenos "on-off" son transiciones repentinas desde un período "on" (de movilidad) de respuesta a la levodopa a un período "off" (de inmovilidad) de acinesia, rigidez y temblores que ocurren en minutos o incluso segundos, (Swope D M., Neurology, 62 (Suppl 4): S27-S31 (2004)) sin relación discernible con el programa de dosificación de un paciente. Otros dos
40 fenómenos son el efecto "on" retrasado, en el que los efectos de la levodopa se retrasan sustancialmente, y el fallo de la dosis (conocido también como el efecto de esfumación de la dosis o "no on"), en el que no se produce ningún efecto en absoluto. Estos diversos estados "off" pueden producir una pérdida tan brusca de movilidad que el paciente puede pararse repentinamente mientras camina o puede ser incapaz de levantarse de una silla en la que se había sentado normalmente unos momentos antes.

45 Las inyecciones subcutáneas de apomorfina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones "on-off" (movilidad-inmovilidad) en la enfermedad de Parkinson dentro de 5 a 15 minutos, y con una duración de 45 a 90 minutos. Los ensayos han demostrado una inversión consistente de la acinesia del período "off", una disminución de las necesidades diarias de levodopa y en consecuencia una disminución en la cantidad de discinesias en el período "on". Las ventajas sobre otros agonistas de dopamina incluyen un rápido inicio de acción y una menor incidencia de complicaciones psicológicas. Para una "terapia de rescate" en pacientes con fluctuaciones "on-off", la apomorfina
55 tiene también la ventaja sobre otros agonistas de dopamina de tener una semivida relativamente corta.

Se han estudiado numerosas formulaciones y vías de administración para la apomorfina y se ha encontrado que el tratamiento con apomorfina se ve obstaculizado por diversas complicaciones. Por ejemplo, la administración oral de

comprimidos de apomorfina ha requerido dosis altas para alcanzar el efecto terapéutico necesario porque la apomorfina administrada por esta vía experimenta un metabolismo extenso en el intestino delgado y/o, tras la absorción, en el hígado; la administración sublingual de comprimidos de apomorfina provocó una estomatitis grave en el uso prolongado con ulceración de la mucosa bucal en la mitad de los pacientes tratados (véase Deffond et al, J. Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 101 (1993)); y la administración intranasal produjo obstrucción nasal transitoria, sensación de ardor y nariz y labios hinchados (véase Koller et al, Neurology 62: S22 (2004)). Aunque las inyecciones subcutáneas de apomorfina han demostrado ser eficaces, una inyección con una aguja es difícil para los pacientes de Parkinson debido al deterioro de la función motora. Además, un efecto secundario común de la inyección subcutánea es el desarrollo de nódulos, que a menudo se infectan, lo que exige un tratamiento antibiótico o desbridamiento quirúrgico (véase Prietz et al., J. Neurol Neurosurg Psychiatry 65: 709 (1998)).

El documento WO 2006/120412 A1 se refiere a un kit que comprende en compartimentos separados de un recipiente, los siguientes componentes (a) y (b): (a) una combinación de apomorfina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (b) una solución que comprende un diluyente y un agente modificador del pH; estando presentes los componentes de tal modo que se puedan combinar en el punto de uso en una formulación que se ajusta a un pH que varía desde ligeramente ácido hasta alcalino y que es adecuada para administración bucal.

El documento WO 98/26763 A1 se refiere a una preparación farmacéutica específica con una forma farmacéutica plana, en forma de lámina, papel u oblea para la aplicación y liberación de los ingredientes activos en la cavidad oral, caracterizada por un contenido de apomorfina o una de sus sales terapéuticamente adecuadas.

El documento WO 93/25168 A1 se refiere a un sistema de administración de fármacos para aplicación transdérmica para moderar la administración inicial de fármaco y mantener dicha administración a la dermis a una velocidad relativamente sostenida durante la duración de dicha aplicación, que comprende: (a) una composición de fármaco que contiene una cantidad eficaz de un fármaco absorbible percutáneamente y una cantidad eficaz de glicerina para moderar y mantener la administración transdérmica de dicho fármaco, y (b) medios para mantener dicha composición de fármaco en una conexión de transferencia de fármaco con la dermis.

El documento US 2005/031677 A1 se refiere a un método de administración de un ingrediente activo a un mamífero a través de una vía transmucosal, comprendiendo dicho método: a. administrar dicho ingrediente activo a un sitio deseado en el cuerpo de dicho mamífero; y secuencialmente, en dicho sitio deseado, i. ajustar un entorno localizado de dicho ingrediente activo para promover la disolución de dicho ingrediente activo, ii. ajustar dicho entorno localizado para promover la absorción de dicho ingrediente activo.

Existe la necesidad de nuevas formulaciones de apomorfina y profármacos de apomorfina que sean seguras, eficaces y fáciles de utilizar para un paciente de Parkinson.

Sumario de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones.

La invención presenta composiciones sublinguales específicas de apomorfina.

Las composiciones pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, y los trastornos depresivos asociados con ellas.

La invención presenta una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria (p. ej., un pastilla, una píldora, un comprimido, una película, o una tira) formulada para administración sublingual, teniendo la forma farmacéutica unitaria una primera porción que comprende partículas de apomorfina que comprenden una sal de adición de ácido de la apomorfina y una segunda porción que incluye un agente neutralizante del pH (por ejemplo, poliaminas, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, y mezclas de los mismos, o cualquier otra base adecuada), en donde la forma farmacéutica unitaria comprende un monoestearato de glicerol.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es una película o una tira y en donde la forma farmacéutica unitaria incluye un polímero mucoadhesivo. El polímero mucoadhesivo puede ser, sin limitación, cualquier polímero mucoadhesivo descrito en la presente memoria.

En una realización particular, la sal de adición de ácido de la apomorfina es el hidrocloreto de apomorfina. En otra realización particular, la sal de adición de ácido de la apomorfina es apomorfina protonada complejada con un polielectrolito aniónico (por ejemplo, alginatos, carragenina, goma xantano, poliacrilato, o carboximetilcelulosa).

Todavía en otra realización, la composición farmacéutica es una película o una tira, en donde la primera porción es una primera capa y la segunda porción es una segunda capa, y la primera capa es ácida e incluye la sal de adición de ácido de la apomorfina y la segunda capa incluye el agente neutralizante del pH.

5 En ciertas realizaciones, la formulación sublingual incluye un antioxidante. El antioxidante puede ser, sin limitación, cualquier antioxidante descrito en esta memoria.

10 En realizaciones particulares, la formulación sublingual incluye una primera porción que es una película que incluye una solución sólida de una sal de adición de ácido de la apomorfina e incluye una segunda porción que es una base particulada sobre o dentro de la forma farmacéutica unitaria. La base particulada puede incluir, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, o una mezcla de los mismos.

15 En otra realización más, la primera porción de la forma farmacéutica unitaria se separa de la segunda porción de la forma farmacéutica unitaria por una barrera (por ejemplo, una película que separa una capa ácida de una capa básica en una película de múltiples capas, o un recubrimiento sobre una base particulada o partículas de apomorfina contenidas dentro de la forma farmacéutica unitaria). La barrera puede ser de pH neutro (por ejemplo, entre 6 y 7,8), separando la primera porción ácida de la segunda porción básica de la forma farmacéutica unitaria.

En un aspecto relacionado, la composición farmacéutica formulada para administración sublingual incluye partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo de 20 nm a 10 µm, en donde las partículas de apomorfina incluyen una sal de adición de ácido de la apomorfina.

20 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria seleccionada entre una pastilla, una píldora, un comprimido, una película, o una tira. En otras realizaciones la composición farmacéutica es un gel sublingual.

25 Las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo de 1 µm a 10 µm (por ejemplo, un tamaño efectivo de partícula de 1 µm a 9 µm, de 1 µm a 8 µm, de 1 µm a 7 µm, de 1 µm a 6 µm, de 1 µm a 5 µm, de 2 µm a 10 µm, de 3 µm a 10 µm, de 4 µm a 10 µm, de 2 µm a 7 µm, o de 2 µm a 6 µm).

30 En otras realizaciones particulares, las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo de 20 nm a 1 µm (por ejemplo, un tamaño efectivo de partícula de 20 nm a 1 µm, de 40 nm a 1 µm, de 60 nm a 1 µm, de 80 nm a 1 µm, de 100 nm a 1 µm, de 20 nm a 800 nm, de 20 nm a 700 nm, de 50 nm a 700 nm, de 40 nm a 800 nm, de 60 nm a 800 nm, de 100 nm a 800 nm, de 60 nm a 700 nm, de 60 nm a 600 nm, de 100 nm a 600 nm, de 150 nm a 800 nm, o de 150 nm a 600 nm).

Todavía en otras realizaciones, la formulación sublingual incluye un polímero mucoadhesivo. El polímero mucoadhesivo puede ser, sin limitación, cualquier polímero mucoadhesivo descrito en la presente memoria.

35 La formulación sublingual incluye partículas de apomorfina y las partículas de apomorfina incluyen una sal de adición de ácido de la apomorfina. La sal de adición de ácido puede ser hidrócloruro de apomorfina o cualquier sal de adición de ácido descrita en esta memoria.

40 En una realización particular, la formulación sublingual en forma farmacéutica unitaria es una película o una tira que incluye un polímero mucoadhesivo. El polímero mucoadhesivo puede ser, sin limitación, cualquier polímero mucoadhesivo descrito en esta memoria. Por ejemplo, la película o tira pueden incluir una primera capa y una segunda capa, y la primera capa es ácida e incluye las partículas de apomorfina y la segunda capa incluye un agente neutralizante del pH (por ejemplo, poliaminas, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, y mezclas de los mismos, o cualquier otra base adecuada).

45 En ciertas realizaciones, la formulación sublingual incluye un antioxidante. El antioxidante puede ser, sin limitación, cualquier antioxidante descrito en esta memoria.

50 En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica formulada para administración sublingual que incluye apomorfina protonada complejada con un polielectrolito aniónico (por ejemplo, alginatos, carragenina, goma xantano, poliácido, o carboximetilcelulosa). En ciertas realizaciones, la formulación sublingual incluye un antioxidante. El antioxidante puede ser, sin limitación, cualquier antioxidante descrito en esta memoria.

En realizaciones particulares, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria seleccionada entre una pastilla, una píldora, un comprimido, una película, o una tira. Todavía en otras realizaciones la composición farmacéutica es un gel sublingual.

- 5 En una realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria que incluye de 2 a 40 mg de una sal de adición de ácido de la apomorfina (por ejemplo, de 2 a 5 mg, 4 a 10 mg, 6 a 15 mg, 8 a 20 mg, 10 a 25 mg, 12 a 30 mg, 20 a 35 mg, 25 a 40 mg, o 30 a 40 mg de una sal de adición de ácido de la apomorfina). Por ejemplo, cada forma farmacéutica unitaria puede contener 3 ± 1 mg, 4 ± 1 mg, 5 ± 1 mg, 8 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 12 ± 3 mg, 15 ± 3 mg, 22 ± 4 mg, 27 ± 4 mg, 30 ± 5 mg, 35 ± 5 mg, o 40 ± 5 mg de una sal de adición de ácido de la apomorfina.
- En otra realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma farmacéutica unitaria cuando se pone en 1 ml de agua no tamponada a pH 7 da como resultado una solución que tiene un pH entre 7,4 y 9,1 (por ejemplo, un pH entre 7,4 y 8,8, 7,4 y 8,3, 7,6 y 8,8, 7,6 y 8,5, 8,2 y 8,5, 8,4 y 8,7, 8,6 y 8,8, o 8,7 y 9,1).
- 10 Todavía en otra realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, después de la administración sublingual a un sujeto la forma farmacéutica unitaria produce una concentración media circulante de al menos 3 ng/mL en un periodo de 5 a 15 minutos después de la administración. Por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria puede producir una concentración media circulante de 3 a 6 ng/mL en 7 a 10 minutos, de 5 a 10 ng/mL en 5 a 10 minutos, de 7 a 12 ng/mL en 5 a 10 minutos, de 10 a 16 ng/mL en 5 a 10 minutos, de 3 a 6 ng/mL en 7 a 15 minutos, de 5 a 10 ng/mL en 7 a 15 minutos, de 7 a 12 ng/mL en 7 a 15 minutos, de 10 a 16 ng/mL en 7 a 15 minutos, de 3 a 6 ng/mL en 15 a 20 minutos, de 5 a 10 ng/mL en 15 a 20 minutos, de 7 a 12 ng/mL en 15 a 20 minutos, o de 10 a 16 ng/mL en 15 a 20 minutos después de la administración.
- La invención presenta además composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero mediante administración sublingual de una composición farmacéutica de la invención al mamífero en una cantidad eficaz para tratar al mamífero.
- 20 La invención presenta también composiciones farmacéuticas para uso en el alivio de la discinesia en un mamífero afectado por la enfermedad de Parkinson mediante la administración sublingual de una composición farmacéutica de la invención al mamífero en una cantidad eficaz para aliviar la discinesia.
- La invención presenta también composiciones farmacéuticas para uso en el alivio de la acinesia en un mamífero afectado por la enfermedad de Parkinson mediante la administración sublingual de una composición farmacéutica de la invención al mamífero en una cantidad eficaz para aliviar la acinesia.
- 25 La invención presenta composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero mediante la administración sublingual de una composición farmacéutica de la invención al mamífero en una cantidad eficaz para tratar al mamífero.
- 30 La invención presenta también composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de un trastorno depresivo en un mamífero mediante la administración sublingual de una composición farmacéutica de la invención al mamífero en una cantidad eficaz para tratar al mamífero.
- En una realización de cualquiera de los usos anteriores, el uso incluye además la administración de una cantidad eficaz de un agente anti-emético (por ejemplo, nicotina, sulfato de lobelina, pipamazina, hidrocloreuro de oxipendilo, ondansetrón, hidrocloreuro de buclizina, hidrocloreuro de ciclizina, dimenhidrinato, escopolamina, metopimazina, hidrocloreuro de benzaunamina, o hidrocloreuro de difenidol).
- 35 En una realización de cualquiera de los métodos y composiciones anteriores, la sal de adición de ácido de la apomorfina es una mezcla racémica de los isómeros R y S, o está enriquecida en el isómero R (esto es, la relación de isómero R a isómero S para toda la apomorfina de la composición, o toda la apomorfina a ser administrada, es de 5:1 a 1000:1, de 10:1 a 10.000:1, o de 100:1 a 100.000:1, o sobre todos los isómeros de apomorfina en la composición tiene al menos 98 % del isómero R, 99 % del isómero R, 99,5 % del isómero R, 99,9 % del isómero R, o está libre de cualquier cantidad observable de isómero S).
- El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para dar una dosis sublingual de apomorfina, o un profármaco de apomorfina, a un paciente.
- 45 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "partículas de apomorfina" se refiere a micropartículas o nanopartículas que contienen una sal de adición de ácido de la apomorfina.
- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "concentración media circulante" se refiere a la concentración plasmática media de apomorfina en el tiempo t observada para un grupo de sujetos después de la administración sublingual de una forma farmacéutica unitaria particular de la invención. Por ejemplo, entre 20 sujetos la concentración media circulante de apomorfina 10 minutos después de la administración sublingual de la forma farmacéutica unitaria puede ser de al menos 3 ng/mL, 5 ng/mL, 7 ng/mL, 9 ng/mL, 11 ng/mL, 13 ng/mL, o 15 ng/mL, dependiendo de la cantidad de apomorfina en la forma farmacéutica unitaria.
- 50 Por "trastorno depresivo" se entiende cualquier trastorno psicológico o psiquiátrico asociado con síntomas de estado de ánimo deprimido. Los trastornos depresivos tratables se pueden caracterizar por una inhibición o reducción de la

función dopaminérgica en el núcleo accumbens, por ejemplo, depresión mayor, distimia, trastorno bipolar (maniaco depresivo), y trastorno de estrés post-traumático.

Como se utilizan aquí, los términos "tamaño de partícula efectivo" y "tamaño de partícula" se utilizan indistintamente y se refieren a una mezcla de partículas que tienen una distribución en la que el 50 % de las partículas están por debajo y el 50 % de las partículas están por encima de una medida definida. El "tamaño de partícula efectivo" se refiere a la mediana del diámetro ponderado por volumen medido por un método de dispersión de la luz láser o equivalente, en donde el 50 % de las partículas, en volumen, tiene un diámetro más pequeño, mientras que el 50 % en volumen tiene un diámetro más grande. El tamaño de partícula efectivo puede ser medido por métodos de medición de tamaño de partícula convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de la luz (por ejemplo, con un Microtrac UPA 150), difracción de láser, y centrifugación de discos.

Como se usa en la presente memoria, "agente neutralizante del pH" se refiere a cualquier componente básico presente en las formas farmacéuticas unitarias de la invención. Los agentes neutralizantes del pH que se pueden usar en las formas farmacéuticas unitarias de la invención incluyen bases orgánicas (por ejemplo, aminas), bases inorgánicas (por ejemplo, óxidos, hidróxidos, carbonatos o fosfatos), y sus mezclas. El agente neutralizante del pH está típicamente presente en una cantidad suficiente para producir una solución que tiene un pH entre 7,4 y 9,1 cuando la forma farmacéutica unitaria se pone en 1 ml de agua no tamponada a pH 7.

Como se utiliza en esta memoria, "disfunción sexual" se refiere a trastornos de orgasmo, de tiempos de respuesta, de eyaculación, de nocicepción, de excitación congestiva y de erección, de insuficiencia vasculogénica, o de deseo. En los hombres, la forma de disfunción sexual suele ser la disfunción eréctil, la incapacidad para alcanzar y mantener una erección suficiente para el coito. Las mujeres también pueden tener disfunciones sexuales de excitación y orgasmo que aumentan con la edad y se asocian con la presencia de factores de riesgo vasculares y el inicio de la menopausia. Algunos de los mecanismos vasculares y musculares que contribuyen a la erección del pene en el hombre se cree que implican factores vasculogénicos similares en las respuestas genitales femeninas. La disfunción sexual femenina incluye una insuficiencia para lograr o mantener las respuestas de excitación sexual de lubricación-hinchazón vaginal hasta la finalización de la actividad sexual.

Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. "Prevenir la enfermedad" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que no está enfermo todavía, pero que es sensible para, o de lo contrario que está en riesgo de una enfermedad particular. "Tratar la enfermedad" o el uso para "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de tratamiento a un paciente que ya sufre de una enfermedad para mejorar la enfermedad y mejorar el estado del paciente. Por lo tanto, en las reivindicaciones y realizaciones, el tratamiento es la administración a un mamífero con fines terapéuticos o profilácticos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

La invención presenta formulaciones sublinguales de sales de adición de ácido de la apomorfina. Las formulaciones pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, y los trastornos depresivos asociados a las mismas. En ciertos aspectos, la invención presenta formulaciones sublinguales en una forma farmacéutica unitaria que tiene una primera porción que incluye una sal de adición de ácido de la apomorfina y una segunda porción que incluye un agente neutralizante del pH como se define en las reivindicaciones.

Las fluctuaciones en la discapacidad motora y las discinesias son un problema importante en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Parkinson. En las últimas etapas de la enfermedad de Parkinson, muchos pacientes desarrollan graves episodios "off", donde, a pesar de seguir tomando su medicación, experimentan períodos en los que pierden la capacidad para moverse (por ejemplo, los pacientes desarrollan bradicinesia (movimiento lento) o acinesia (incapacidad para moverse)). Estos episodios "off" ocurren típicamente 3 a 4 veces al día.

La apomorfina tiene un rápido inicio de acción, que es ideal para su uso como terapia de rescate para los períodos "off" resistentes al tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Utilizando las formulaciones sublinguales de la invención, un sujeto que sufre los efectos de la etapa intermedia o de la etapa tardía de la enfermedad de Parkinson puede ser capaz de reconocer la aparición de sus síntomas "off" y puede ser capaz de administrar una dosis sublingual de una formulación de la invención para aliviar la discinesia asociada con dichos episodios "off". Las formulaciones sublinguales son fáciles de administrar para un sujeto con habilidades motoras deterioradas y pueden liberar a un paciente de Parkinson de la necesidad de un cuidador, que de otra manera podría ser necesario para administrar una forma farmacéutica inyectable de apomorfina en el inicio de un episodio "off".

Las formulaciones sublinguales de la invención pueden aumentar la biodisponibilidad de la apomorfina, prolongar la estabilidad de la apomorfina, y/o mejorar la seguridad y eficacia de la terapia de apomorfina. Las formulaciones

pueden producir una rápida absorción de apomorfina en el sujeto, permitiendo que los episodios de discinesia puedan ser auto-tratados. Además, la comodidad con la que estas formulaciones sublinguales pueden ser autoadministradas proporciona una ventaja importante para los pacientes gravemente enfermos, como aquellos en la etapa intermedia o etapa tardía de la enfermedad de Parkinson.

- 5 Detalles adicionales de cómo hacer y utilizar las formulaciones sublinguales de la invención se proporcionan a continuación y en los Ejemplos.

Películas de monocapa y bicapa

10 Las películas de la invención no son diferentes a las películas utilizadas, por ejemplo, para preparar los refrescantes bucales Listerine® PocketPak®. En las películas PocketPak los polímeros utilizados son típicamente gomas a base de polisacárido o gomas a base de polisacárido y glucoproteína tales como pululano, pectina, goma de algarroba, goma xantano, alginato de sodio, goma arábica y similares. Estos mismos polímeros pueden ser utilizados en las películas de la invención.

15 Las películas pueden incluir una capa, dos capas, o más. Si tienen dos capas, la que está adaptada para adherirse al tejido mucosal se puede denominar la "capa adhesiva". Con dos capas, la capa externa puede ser menos adhesiva o no adhesiva, y puede proporcionar protección contra la agitación mecánica, tal como la agitación por la lengua del usuario. Los componentes de la capa externa podrían ser, por sí mismos, menos solubles que los componentes de una capa adhesiva. Sin embargo, en el agregado, la película se disolverá porque tendrá lugar la transición a partes totalmente disueltas o a partes que se arrastrarán por los procedimientos normales de limpieza en el tejido mucosal en cuestión. Al formar dos capas, el proceso de difusión, o el propio proceso de formación puede proporcionar un gradiente en cantidades de componentes en la transición entre las dos capas. Las dos capas se pueden utilizar para separar los componentes (por ejemplo, una capa ácida que contiene apomorfina y una capa tamponada neutralizante del pH), que juntos aumentan la absorción de la apomorfina, pero son por otro lado incompatibles en una formulación que requiere estabilidad (esto es, vida útil) a largo plazo. Alternativamente, la forma farmacéutica unitaria de la invención puede ser una película monocapa que es una capa ácida que contiene apomorfina que está recubierta o impregnada con una base particulada. La base particulada se puede incorporar a la película monocapa utilizando los métodos descritos en la Publicación PCT N° WO/2009/052421, Publicación de patente de Estados Unidos N° 20060210610, cada una de las cuales se incorpora a la presente memoria como referencia. La película de la invención puede incluir una base particulada efervescente (esto es, una base particulada de carbonato). Tales películas efervescentes se pueden preparar como se describe en la Publicación de patente de Estados Unidos N° 20010006677, incorporada a la presente memoria como referencia.

35 Los polímeros utilizados en las películas de la invención pueden ser polímeros que afectan a la tasa de hidratación o a las propiedades de adhesión mucosal de una capa adhesiva. Tales polímeros pueden ser, por ejemplo, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, tal como Pharmacoat 606™, Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Japan), nitrocelulosa, polímeros de polioxietileno/polioxipropileno, copolímeros o copolímeros de bloque, polímeros de polivinilpirrolidona o derivados, y gomas. El peso molecular medio del polímero se puede seleccionar basándose en el perfil de hinchazón y disolución que se busca. Las mezclas de polímeros menos solubles y/o menos hinchables con polímeros más solubles o más hinchables pueden ayudar a la transición de la película a una forma suficientemente disuelta. Por ejemplo, la película puede incluir carbámeros, óxido de polietileno, etilcelulosa, óxido de titanio y colorante (tal como colorante F, D&C laca azul). A menudo, la película se forma utilizando un disolvente farmacéuticamente apropiado tal como etanol, agua, mezclas, o similares. Dichos disolventes típicamente se evaporan en gran medida antes del uso. Opcionalmente, las películas comprenden una mezcla de más de un polímero o más de un peso molecular de un conjunto dado de polímeros con el fin de controlar la tasa de hidratación, las propiedades físicas y las propiedades mecánicas.

45 Capas básicas

Las películas de múltiples capas de la invención pueden incluir una película formada a partir de un polímero básico. Las poliaminas que se pueden utilizar en las formas farmacéuticas unitarias de la invención incluyen homopolímeros y copolímeros de acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, u otro acrilato con función amino similar, quitosano o quitina parcialmente hidrolizada en una forma sustancialmente básica, homopolímeros y copolímeros de polietilenimina, polilisina, polivinilimidazol o polivinilamina. En ciertas realizaciones la poliamina es Eudragit E100.

Otros componentes

En las formas farmacéuticas unitarias de la invención se pueden incluir plastificantes, potenciadores de la penetración, agentes aromatizantes, conservantes, odorantes, agentes colorantes, y similares.

55 Los plastificantes generalmente modificarán la sensación, suavidad, flexibilidad (en un estado no humedecido) de las formas farmacéuticas unitarias de la invención. Los potenciadores de la penetración pueden actuar, en algunos casos, como plastificantes. Los ejemplos de plastificantes incluyen, sin limitación, glicerol, propilenglicol, ésteres de ácidos grasos, tal como oleato de glicerilo, polialcoholes, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido cítrico, polietilenglicol

(por ejemplo, PEG 400), alcohol polivinílico, polivinil metil éter, triacetina; manitol, xilitol y sorbitol. El plastificante puede estar presente en cualquier intervalo de límites adecuado, incluyendo, por ejemplo aproximadamente 0,5 % a 30 %, 10 % a 20 %, o 15 % a 18 % en peso de la película seca.

5 Los potenciadores de la permeación se pueden utilizar para mejorar la permeabilidad de la apomorfina en la membrana mucosal en las formas farmacéuticas unitarias de la invención. Se pueden utilizar uno o más potenciadores de la permeación para modular la tasa de absorción mucosal de la apomorfina. Los potenciadores de la permeación incluyen por ejemplo, sales biliares, tales como colato de sodio, glicocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, taurodesoxicolato, desoxicolato de sodio, quenocolato litocolato de sodio, quenodesoxicolato, ursocolato, ursodesoxi-colato, hiodesoxicolato, deshidrocolato, glicoquenocolato, tauroquenocolato y tauroquenodesoxicolato; dodecilsulfato de sodio (SDS), dimetilsulfóxido (DMSO), N-lauroil sacrosina, monolaurato de sorbitán, metacrilato de estearilo, N-dodecilazacicloheptan-2-ona, N-dodecil-2-pirrolidinona, N-dodecil-2-piperidinona, 2-(1-nonil)-1,3-dioxolano, N-(2-metoximetil)dodecilamina, N-dodeciletanolamina, N-dodecil-N-(2-metoximetil)acetamida, ácido 1-N-dodecil-2-pirrolidona-5-carboxílico, 2-pentil-2-oxo-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 1-azacilioheptan-2-ona-dodecilacético, mentol, propilenglicol, monoestearato de glicerol, monolaurato de sorbitol, dilaurato de glicerol, acetato de tocoferol, fosfatidil colina, glicerol, polietilenglicol, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, lecitina, tensioactivos tween, tensioactivos de sorbitán, laurilsulfato de sodio; sales y otros derivados de ácidos grasos saturados e insaturados, tensioactivos, análogos de sales biliares, derivados de sales biliares, o los potenciadores de permeación sintéticos descritos en la patente de Estados Unidos N° 4.746.508. Según la invención, la forma farmacéutica unitaria incluye monoestearato de glicerol como potenciador de la permeación.

Se puede añadir un agente aromatizante y/o odorante a las formas farmacéuticas unitarias de la invención para hacerlas más agradables al paladar. Se puede utilizar al menos un agente aromatizante o composición odorante. Se puede dar cualquier sabor u olor efectivo. Los agentes aromatizantes pueden ser naturales, artificiales, o una mezcla de los mismos. El agente aromatizante da un sabor que es atractivo para el usuario. En una realización, el agente aromatizante puede dar el sabor de la menta, miel de limón, naranja, limón, uva, arándano, vainilla, Magnasweet™, chicle, o cereza. El agente aromatizante puede ser edulcorante natural o artificial, tal como sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo, acesulfamo, y sus sales.

La apomorfina es sensible a la degradación oxidativa. Para reducir al mínimo la degradación oxidativa es deseable que las formulaciones de la invención contengan uno o más antioxidantes. Los antioxidantes que se pueden utilizar en las películas de la invención se pueden seleccionar entre tioles (por ejemplo, aurotioglucosa, ácido dihidrolipoico, propiltiouracilo, tiorredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina, ácido tiodipropiónico), sulfoximinas (por ejemplo, butionina-sulfoximinas, homo-cisteína-sulfoximina, butionina-sulfonas, y penta-, hexa- y hepta-tionina-sulfoximina), quelantes de metales (por ejemplo, ácidos grasos α -hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido cítrico, ácido láctico, y ácido málico, ácido húmico, ácidos biliares, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y DTPA), metabisulfito de sodio, vitaminas (por ejemplo, vitamina E, vitamina C, palmitato de ascorbilo, ascorbil fosfato de Mg y acetato de ascorbilo), fenoles (por ejemplo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ubiquinol, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirolfenona), benzoatos (por ejemplo, benzoato de coniferilo), ácido úrico, manosa, galato de propilo, selenio (por ejemplo, selenio-metionina), estilbenos (por ejemplo, óxido de estilbeno y óxido de trans-estilbeno), y sus combinaciones. La cantidad total de antioxidante incluida en las películas puede ser de 0,001 % a 3 % en peso, preferiblemente 0,01 % a 1 % en peso, en particular 0,05 % a 0,5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

En ciertas realizaciones, los diferentes componentes (por ejemplo, plastificantes, potenciadores de la penetración, agentes aromatizantes, conservantes, odorantes, agentes colorantes, bases particuladas, y partículas de apomorfina) incluidos en las formas farmacéuticas unitarias de la invención se pueden combinar e incorporar en una primera porción que es ácida e incluye la apomorfina o se pueden combinar e incorporar en una segunda porción que es básica e incluye un componente neutralizante del pH, o los componentes se pueden dividir entre las dos porciones. En algunos casos puede ser deseable minimizar la interacción entre la porción ácida de la forma farmacéutica unitaria y la porción básica de la forma farmacéutica unitaria incluyendo una barrera entre las dos. Por ejemplo, se puede incluir una barrera en las formas farmacéuticas unitarias de la invención como una tercera capa interpuesta entre la capa ácida y la capa básica de una forma farmacéutica sublingual de múltiples capas. Alternativamente, la barrera puede ser un recubrimiento de disolución rápida sobre la superficie de un componente particulado en la forma farmacéutica unitaria, tal como una base particulada recubierta sobre, o incrustada dentro de una porción ácida de la forma farmacéutica unitaria. En otra estrategia más, la barrera puede ser un recubrimiento de disolución rápida sobre la superficie de las partículas de apomorfina en la forma farmacéutica unitaria, que incluye además una porción básica. Estas estrategias se pueden utilizar para asegurar que la porción ácida de la forma farmacéutica unitaria que contiene la apomorfina no es neutralizada antes de la administración a un sujeto.

Partículas de apomorfina

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden incluir partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 10 micras. La composición de apomorfina de partida puede ser predominantemente cristalina, predominantemente amorfa, o una mezcla de ellas, y puede incluir la apomorfina sin modificar.

En una estrategia alternativa, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden incluir partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo inferior a aproximadamente 1 micra (esto es, formulaciones de nanopartículas). La composición de apomorfina de partida puede ser predominantemente cristalina, predominantemente amorfa, o una mezcla de ellas, y puede incluir la apomorfina sin modificar.

5 Estas partículas de apomorfina se pueden preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica para conseguir los tamaños de partícula deseados. Los métodos útiles incluyen, por ejemplo, técnicas de molienda, homogeneización, fractura de fluidos supercríticos, o precipitación. Ejemplos de métodos se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.540.602; 5.145.684; 5.518.187; 5.718.388; 5.862.999; 5.665.331; 5.662.883; 10 5.560.932; 5.543.133; 5.534.270; y 5.510.118; 5.470.583, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia.

Molienda para obtener partículas de apomorfina submicrónicas

En una estrategia, la apomorfina o una de sus sales, se muele para obtener partículas micrónicas o submicrónicas. El procedimiento de molienda puede ser un procedimiento en seco, por ejemplo, un procedimiento de molienda en rodillos en seco, o un procedimiento en húmedo, esto es, trituración en húmedo. Un procedimiento de trituración en húmedo se describe en las patentes de Estados Unidos números 4.540.602, 5.145.684, 6.976.647 y EPO 498482, 15 cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia. Por lo tanto, el procedimiento de trituración en húmedo se puede practicar conjuntamente con un medio de dispersión líquido y agentes dispersantes o humectantes tal como se describe en estas publicaciones. Los medios de dispersión líquidos útiles incluyen aceite de cártamo, etanol, n-butanol, hexano, o glicol, entre otros líquidos seleccionados de excipientes farmacéuticos orgánicos conocidos (véase las patentes de Estados Unidos números 4.540.602 y 5.145.684), y pueden estar presentes en una cantidad 20 de 2,0-70 %, 3-50 %, o 5-25 % en peso basado en el peso total de la apomorfina en la formulación.

Los medios de trituración para la etapa de reducción del tamaño de partícula se pueden seleccionar de medios rígidos, normalmente de forma esférica, aunque también se podrían utilizar medios de trituración no esféricos. Los medios de trituración pueden tener preferiblemente un tamaño medio de partícula de 1 mm a aproximadamente 500 25 micras. Para una trituración fina, las partículas de los medios de trituración pueden tener un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 mm. Medios de trituración de tamaño más pequeño darán lugar a partículas de apomorfina de menor tamaño en comparación con las mismas condiciones utilizando medios de trituración de tamaño más grande. En la selección de materiales, se pueden utilizar medios de trituración con mayor densidad, por ejemplo, vidrio (2,6 g/cm³), silicato de circonio (3,7 g/cm³), y óxido de circonio (5,4 g/cm³) y 30 óxido de circonio al 95 % estabilizado con itrio, para una molienda más eficiente. Alternativamente, se pueden utilizar medios de trituración poliméricos. Las resinas poliméricas adecuadas para su uso aquí son química y físicamente inertes, sustancialmente libres de metales, disolventes y monómeros, y de dureza y friabilidad suficientes para permitirles que eviten ser cascadas o machacadas durante la trituración. Las resinas poliméricas adecuadas incluyen, sin limitación, poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros 35 de estireno, policarbonatos, poliacetales, tal como Delrin™, polímeros de cloruro de vinilo y copolímeros, poliuretanos, poliamidas, poli(tetrafluoroetilenos), por ejemplo, Teflon™, y otros fluoropolímeros, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, éteres y ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, polihidroximetacrilato, acrilato de polihidroxietilo, y polímeros que contienen silicona tales como polisiloxanos.

La trituración puede tener lugar en cualquier molino de trituración adecuado. Los molinos adecuados incluyen un 40 molino de chorros de aire, un molino de rodillos, un molino de bolas, un molino de fricción, un molino vibratorio, un molino planetario, un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino con medios de alta energía cuando se deseen partículas pequeñas. El molino puede contener un eje rotatorio.

Las proporciones preferidas de los medios de trituración, la apomorfina, el medio de dispersión líquido opcional, y los agentes dispersantes, humectantes u otros agentes estabilizantes de partículas presentes en el recipiente de 45 trituración pueden variar dentro de límites amplios y dependen, por ejemplo, del tamaño y densidad de los medios de trituración, del tipo de molino seleccionado, del tiempo de molienda, etc. El procedimiento se puede llevar a cabo de un modo continuo, por lotes o semi-lotes. En los molinos con medios de alta energía, puede ser deseable llenar el 80-95 % del volumen de la cámara de trituración con medios de trituración. Por otro lado, en molinos de rodillos, con frecuencia es deseable dejar el recipiente de trituración lleno hasta la mitad con aire, comprendiendo el volumen 50 restante los medios de trituración y los medios de dispersión líquidos, si están presentes. Esto permite un efecto en cascada dentro del recipiente sobre los rodillos lo que permite una trituración eficiente. Sin embargo, cuando la formación de espuma es un problema durante la trituración en húmedo, el recipiente puede estar completamente lleno con el medio de dispersión líquido o se puede añadir un agente anti-espumante a la dispersión líquida.

El tiempo de fricción puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos y de las 55 condiciones de residencia seleccionadas, del tamaño de partícula inicial y del tamaño final deseado, entre otros factores. Para los molinos de rodillos, pueden ser necesarios tiempos de procesamiento de varios días a semanas. Por otro lado, generalmente se requieren tiempos de residencia de molienda de menos de aproximadamente 2 horas utilizando molinos con medios de alta energía. Una vez que se ha completado la fricción, los medios de trituración se separan del producto particulado de apomorfina molida (en forma de dispersión seca o líquida) utilizando técnicas de 60 separación convencionales, tales como filtración, o tamizado a través de un tamiz de mallas.

Para producir partículas de apomorfina que tengan un tamaño de partícula efectivo de menos de aproximadamente 1 micra, los medios de trituración pueden ser perlas que tienen un tamaño que varía de 0,05 mm a 4 mm. Por ejemplo, la molienda de alta energía de apomorfina con perlas de 0,4 mm de óxido de circonio estabilizado con itrio durante un tiempo de residencia de molienda de 25 minutos a 1,5 horas en modo de recirculación de 1200 a 3000 RPM. En otro enfoque, se puede utilizar la molienda de alta energía de apomorfina con bolas de óxido de circonio de 0,1 mm durante un tiempo de residencia de molienda de 2 horas en modo de lotes. La concentración de molienda puede ser de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % de apomorfina en peso en comparación con el peso de la suspensión de molienda, que puede contener un agente humectante y/o dispersante para recubrir la suspensión inicial de manera que se pueda aplicar una velocidad de alimentación uniforme en modo de molienda continuo. Alternativamente, el modo de molienda en lotes se utiliza con medios de molienda que contienen un agente para ajustar la viscosidad y/o proporcionar un efecto humectante de modo que la apomorfina se disperse bien entre los medios de trituración.

Microprecipitación para obtener nanopartículas de apomorfina

Las partículas de apomorfina se pueden preparar también mediante nucleación homogénea y precipitación en presencia de un agente humectante o agente dispersante utilizando métodos análogos a los descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.560.932 y 5.665.331, que se incorporan específicamente como referencia. Dicho método puede incluir las etapas de: (1) dispersar la apomorfina en un medio líquido adecuado; (2) añadir la mezcla de la etapa (1) a una mezcla que incluye al menos un agente dispersante o agente humectante de tal manera que a la temperatura apropiada, se disuelva la apomorfina; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) utilizando un anti-disolvente apropiado. El método puede ir seguido por la eliminación de cualquier sal formada, si estuviera presente, por diálisis o filtración y concentración de la dispersión por medios convencionales. En una realización, las partículas de apomorfina están presentes en una forma esencialmente pura y se dispersan en un medio de dispersión líquido adecuado. En este enfoque las partículas de apomorfina son una fase discreta dentro de la mezcla resultante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes, disolventes, y anti-disolventes útiles, pueden ser determinados experimentalmente.

Homogeneización para obtener nanopartículas de apomorfina

Las partículas de apomorfina se pueden preparar también mediante homogeneización a alta presión (véase la patente de Estados Unidos N° 5.510.118). En este enfoque, se dispersan partículas de apomorfina en un medio de dispersión líquido y se someten a homogeneización repetida para reducir el tamaño de partícula de las partículas de apomorfina hasta el tamaño medio de partícula efectivo deseado. Las partículas de apomorfina se pueden reducir de tamaño en presencia de al menos uno o más agentes dispersantes o agentes humectantes. Alternativamente, las partículas de apomorfina se pueden poner en contacto con uno o más agentes dispersantes o agentes humectantes antes o después de la fricción. Se pueden añadir otros materiales, tales como un diluyente, a la mezcla de apomorfina/agente dispersante antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. Por ejemplo, se puede añadir apomorfina no procesada a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla (esto es, aproximadamente 0,1-60 % p/p de apomorfina y aproximadamente 20-60 % p/p de agentes dispersantes o agentes humectantes). La viscosidad aparente de la suspensión de la premezcla es preferiblemente inferior a aproximadamente 1000 centipoises. La premezcla se puede transferir entonces a un microfluidizador y se puede hacer circular de modo continuo primero a bajas presiones, y después a su máxima capacidad (esto es, 20,7 a 206,8 MPa) (3.000 a 30.000 psi) hasta que se alcance la reducción del tamaño de partícula deseada. La dispersión resultante de partículas de apomorfina se puede extender por pulverización sobre una formulación farmacéutica sublingual de la invención utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

Molienda con simeticona

La formación de espuma durante la preparación de nanopartículas puede presentar problemas de formulación y puede tener consecuencias negativas para la reducción del tamaño de partícula. Por ejemplo, altos niveles de espuma o burbujas de aire en el molino pueden causar un aumento drástico de la viscosidad haciendo que el proceso de molienda sea inoperable. Incluso un nivel muy bajo de presencia de aire puede reducir drásticamente la eficiencia de la molienda haciendo que el tamaño de partícula deseado sea inalcanzable. Esto puede ser debido a que el aire resultante en el molino amortigua las bolas de molienda y limita la eficiencia de la trituración. El aire puede formar también una microemulsión con los ingredientes molidos que presenta muchos problemas con respecto a la administración de una dosis exacta y con respecto a la palatabilidad. La adición de una pequeña cantidad de simeticona es un agente anti-espuma muy eficaz que minimiza la variabilidad de la molienda o las técnicas especiales de manipulación para evitar la introducción de aire en el proceso de molienda.

Uso de agentes humectantes y dispersantes

Las partículas de apomorfina se pueden preparar con el uso de uno o más agentes humectantes y/o dispersantes, que son, por ejemplo, adsorbidos sobre la superficie de las partículas de apomorfina. Las partículas de apomorfina se pueden poner en contacto con agentes humectantes y/o dispersantes antes, durante o después de la reducción del tamaño. Generalmente, los agentes humectantes y/o dispersantes se dividen en dos categorías: agentes no iónicos y agentes iónicos. Los agentes no iónicos más comunes son excipientes que pertenecen a las clases

5 conocidas como aglutinantes, cargas, tensioactivos y agentes humectantes. Ejemplos limitados de estabilizantes de superficie no iónicos son hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Plasdone, alcohol polivinílico, Pluronic, Tweens y polietilenglicoles (PEGs). Los agentes iónicos son típicamente moléculas orgánicas que llevan un enlace iónico de tal manera que la molécula está cargada en la formulación, tales como las sales de ácido sulfónico de cadena larga (por ejemplo, laurilsulfato de sodio y dioctilsulfosuccinato de sodio).

10 Los excipientes, tales como agentes humectantes y dispersantes, se pueden aplicar a la superficie de la apomorfinina nanoparticulada mediante secado por pulverización, granulación por pulverización, o procedimiento de formación de capas por pulverización. Estos procedimientos son bien conocidos por los expertos en la técnica. También es común añadir excipientes adicionales antes de la separación del disolvente en la suspensión nanoparticulada para ayudar a la dispersión de la composición sólida en un medio al que se expondrá la composición sólida (por ejemplo, saliva) para evitar además la aglomeración y/o crecimiento del tamaño de partícula de las partículas pequeñas de apomorfinina. Un ejemplo de dicho excipiente adicional es un agente de redispersión. Los agentes redispersantes adecuados incluyen, sin limitación, azúcares, polietilenglicoles, urea y sales de amonio cuaternario.

Terapia

15 Los ejemplos representativos de enfermedades y afecciones que se pueden tratar utilizando las formulaciones sublinguales de la invención son como se ha indicado aquí anteriormente, e incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, y trastornos depresivos, tales como depresión mayor y trastorno bipolar.

20 Las formulaciones sublinguales de la invención incluyen formas farmacéuticas que se disgregan o disuelven rápidamente, conocidas también como formas farmacéuticas de disolución rápida, de fusión rápida, y de disgregación rápida. Estas formas farmacéuticas se disuelven o disgregan rápidamente en la boca del paciente sin masticar o sin necesidad de agua en un corto período de tiempo. Debido a su facilidad de administración, dichas composiciones son particularmente útiles para las necesidades específicas de los pacientes con habilidades motoras deterioradas. Las formulaciones sublinguales pueden estar en formas farmacéuticas unitarias con la forma, por ejemplo de una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira. Alternativamente, las formulaciones sublinguales se pueden preparar en formas farmacéuticas no unitarias, tales como un gel.

25 La apomorfinina se puede administrar en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, tales como las sales de adición de ácido no tóxicas o complejos metálicos que se utilizan comúnmente en la industria farmacéutica. Según la invención, la apomorfinina se administra como una sal de adición de ácido. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico, o trifluoroacético o similares; ácidos poliméricos tales como ácido tánico, carboximetilcelulosa, ácido algínico, o similares; y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. Los complejos metálicos incluyen calcio, zinc, hierro, y similares. En ciertos casos, la formulación de la invención incluye hidrocloreuro de apomorfinina.

35 Las formulaciones se pueden administrar a los pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces. Por ejemplo, se administra una cantidad que previene, reduce o elimina los síntomas de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o depresión, respectivamente. Los intervalos típicos de dosis son de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de apomorfinina, o una de sus sales, administrada hasta cinco veces al día. La dosificación a modo de ejemplo de apomorfinina a ser administrada es probable que dependa de variables tales como el tipo y extensión de la enfermedad, el estado de salud general del paciente particular, la forma particular de apomorfinina que se administre, y la formulación sublingual particular que se utilice.

45 Los efectos adversos potenciales se pueden mejorar administrando la apomorfinina en combinación con un agente anti-emético, tal como nicotina, sulfato de lobelina, pipamazina, hidrocloreuro de oxipendilo, ondansetrón, hidrocloreuro de buclizina, hidrocloreuro de ciclizina, dimenhidrinato, escopolamina, metopimazina, hidrocloreuro de benzauinamina o hidrocloreuro de difenidol. En ciertos casos, puede ser deseable incorporar el anti-emético en la formulación sublingual para administración simultánea en combinación con apomorfinina.

50 Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo se realizan, se preparan y se evalúan los métodos y compuestos reivindicados en la presente memoria, y sólo pretenden ser ejemplos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

Los Ejemplos 1 a 11 se dan como referencia.

Ejemplo 1 – Tira de apomorfinina de dos capas

Preparación de la primera capa:

55 Se dispersan gelatina y manitol en agua purificada y se mezclan a fondo (esto es, utilizando un mezclador de vacío) y se homogeneizan. Se añade hidrocloreuro de apomorfinina y la mezcla se homogeneiza de nuevo para asegurar la

disolución completa del hidrocloreuro de apomorfina. Se ajusta el pH de la solución a aproximadamente 3,0 (esto es, por adición de un ácido adecuado, tal como ácido cítrico). Se vierte entonces la solución sobre una lámina y se seca en un horno caliente.

Preparación de la segunda capa:

- 5 Se disuelven etilcelulosa, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilcelulosa en etanol anhidro. A la solución resultante se añade un agente modificador del pH (esto es, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, y mezclas de los mismos). Alternativamente, el agente modificador del pH puede ser una poliamina, tal como Eudragit E100.

Se prepara una película mucoadhesiva por evaporación de disolvente, por el método *casting* vertiendo una película delgada de la solución sobre la primera capa. La evaporación del disolvente (etanol) se puede llevar a cabo por secado a 60 °C durante 30 minutos.

- 15 La película seca resultante incluye (i) una primera capa ácida que contiene apomorfina en una forma de sal de adición de ácido estable (esto es, la sal hidrocloreuro), y (ii) una segunda capa básica (la capa adhesiva) capaz de neutralizar algo de la apomorfina en el momento de la administración sublingual. La película de dos capas puede mejorar la biodisponibilidad de la apomorfina, ya que la absorción se aumenta cuando se neutraliza el hidrocloreuro de apomorfina, sin comprometer la estabilidad y vida útil de la película.
- 20 La película de dos capas se corta en tiras, y cada tira contiene el equivalente de 2 mg a 20 mg de apomorfina en su forma de base libre. Las tiras se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o trastornos depresivos.

Ejemplo 2 – Tira de apomorfina nanoparticulada de una sola capa

Se disuelven etilcelulosa, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilcelulosa en etanol anhidro para formar una solución.

- 25 Se prepara hidrocloreuro de apomorfina nanoparticulado moliendo hidrocloreuro de apomorfina sólido como se describe en la presente memoria.

La apomorfina particulada se suspende en la solución y se prepara una película mucoadhesiva por evaporación de disolvente, por el método *casting* vertiendo una película delgada de la mezcla sobre una lámina. La evaporación del disolvente (etanol) se puede llevar a cabo por secado a 60 °C durante 30 minutos.

- 30 La película seca resultante incluye una única capa adhesiva que libera la apomorfina nanoparticulada. La apomorfina puede penetrar en el tejido de la mucosa en su forma nanoparticulada, mejorando de este modo la biodisponibilidad de la apomorfina en la película.

La película nanoparticulada de una sola capa se corta en tiras, y cada tira contiene el equivalente de 2 mg a 20 mg de apomorfina en su forma de base libre. Las tiras se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o trastornos depresivos.

- 35

Ejemplo 3 – Tira de apomorfina base libre de una sola capa

Todos los materiales se desgasifican antes de su uso y todas las etapas se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno.

Se disuelven etilcelulosa, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilcelulosa en etanol anhidro para formar una solución de polímero.

- 40 El hidrocloreuro de apomorfina y un antioxidante (por ejemplo, metabisulfito de sodio) se disuelven en una cantidad mínima de agua y se añaden a la solución de polímero. El pH de la mezcla resultante se ajusta a aproximadamente 9,0 (esto es, por adición de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio).

Se prepara una película mucoadhesiva por evaporación de disolvente, por el método *casting* vertiendo una película delgada de la mezcla sobre una lámina. La evaporación del disolvente (etanol/agua) se puede llevar a cabo por secado a 60 °C durante 30 minutos, y/o secado a presión reducida.

- 45

La película seca resultante incluye una única capa adhesiva que libera la apomorfina base libre. La apomorfina puede penetrar en el tejido mucosal en su forma nanoparticulada, mejorando de este modo la biodisponibilidad de la apomorfina en la película.

- 50 La película de una sola capa se corta en tiras, y cada tira contiene el equivalente de 2 mg a 20 mg de apomorfina en su forma de base libre. Las tiras se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o trastornos depresivos.

Ejemplo 4 - Complejo de apomorfina-poliectrolito aniónico, de dos capas

Preparación de la primera capa:

5 La apomorfina (base libre) se combina con ácido algínico para formar un complejo de apomorfina-alginato. Se añade al complejo gelatina, manitol, y agua purificada. Se mezcla a fondo la mezcla (esto es, utilizando un mezclador de vacío) y se homogeneiza. El pH de la solución se ajusta a aproximadamente 3,0. La solución se vierte entonces sobre una lámina y se seca en un horno caliente.

Preparación de la segunda capa:

10 Se disuelven etilcelulosa, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilcelulosa en etanol anhidro. A la solución resultante se añade un agente modificador del pH (esto es, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, y mezclas de los mismos). Alternativamente, el agente modificador del pH puede ser una poliamina, tal como Eudragit E100.

15 Se prepara una película mucoadhesiva por evaporación de disolvente, por el método *casting* vertiendo una película delgada de la solución sobre la primera capa. La evaporación del disolvente (etanol) se puede llevar a cabo por secado a 60 °C durante 30 minutos.

20 La película seca resultante incluye (i) una primera capa ácida que contiene apomorfina en un complejo estable de sal de adición de ácido con ácido algínico, y (ii) una segunda capa básica (la capa adhesiva) capaz de neutralizar algo de la apomorfina en el momento de la administración sublingual. La película de dos capas puede mejorar la biodisponibilidad de la apomorfina, ya que la absorción se aumenta cuando se neutraliza la apomorfina, sin comprometer la estabilidad y vida útil de la película.

25 La película de dos capas se corta en tiras, y cada tira contiene el equivalente de 2 mg a 20 mg de apomorfina en su forma de base libre. Las tiras se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o trastornos depresivos.

Ejemplo 5 – Gel de apomorfina nanoparticulado

Se prepara hidrocloreto de apomorfina nanoparticulado moliendo hidrocloreto de apomorfina sólido como se describe en la presente memoria.

30 La apomorfina particulada se combina con carboximetilcelulosa de sodio y glicerol. La mezcla resultante se mezcla a fondo (esto es, utilizando un mezclador de vacío) y se homogeneiza. Se añade agua a la mezcla (con mezclado extenso) para formar un hidrogel que contiene nanopartículas suspendidas de hidrocloreto de apomorfina.

El gel nanoparticulado se puede dispensar debajo de la lengua en cantidades que contienen el equivalente de 2 mg a 20 mg de apomorfina en su forma de base libre. El gel se puede administrar a un sujeto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o trastornos depresivos.

35 Ejemplo 6 - Gel de complejo de apomorfina-poliectrolito aniónico

La apomorfina (base libre) se combina con ácido algínico para formar un complejo de apomorfina-alginato.

40 El complejo de apomorfina-alginato se combina con carboximetilcelulosa de sodio, glicerol, y un antioxidante (por ejemplo, metabisulfito de sodio). La mezcla resultante se mezcla a fondo (esto es, utilizando un mezclador de vacío) y se homogeneiza. Se añade agua a la mezcla (con mezclado extenso) para formar un hidrogel que contiene complejo de apomorfina-alginato.

El gel se puede dispensar debajo de la lengua en cantidades que contienen el equivalente de 2 mg a 20 mg de apomorfina en su forma de base libre. El gel se puede administrar a un sujeto para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, disfunción sexual, o trastornos depresivos.

Ejemplo 7 - Apomorfina con neutralizador a base de polímero, bicapa

45 Se mezclan los siguientes ingredientes con 200 partes de disolvente agua-etanol 2-1 en un ambiente libre de oxígeno: 40 partes de hidrocloreto de apomorfina, 5 partes de ácido cítrico, 7 partes de Methocel E5, 18 partes de Methocel E50, 3 partes de Klucel JF, 6 partes de sucralosa, 3 partes de PEG400, 3 partes de sorbitol, 1 Prosweet G, 4 partes de maltodextrina M180, 4 partes de IPC B792, y 6 partes de menta verde. La mezcla se extiende sobre un soporte de plástico delgado y se seca para producir una película de aproximadamente 40 µm de espesor.

50 Por separado, se disuelve Eudragit E100 para formar una mezcla viscosa en etanol y acetona 1:1. Se extiende la mezcla sobre un soporte de plástico delgado para producir una película de aproximadamente 24 µm de espesor.

La capa de apomorfina se fusiona con la capa de Eudragit utilizando calor (60 °C) y presión para crear una película bicapa. Se obtienen unidades de dosificación individuales de 40 mg de hidrocloreuro de apomorfina cortando la película a 2,5 × 1 cm.

Ejemplo 8 - Comprimido con apomorfina y agente básico

- 5 Se mezclan los siguientes ingredientes: 40 partes de hidrocloreuro de apomorfina molida en molino de chorros a 10 µm (D95), 100 partes de lactosa, 100 partes de celulosa microcristalina, 5 partes de fosfato de sodio dibásico, 25 partes de povidona reticulada, 18 partes de sucralosa, 2 partes de sílice coloidal, 5 partes de aromatizantes de menta, y 5 partes de estearato de magnesio. Se comprimen comprimidos de 300 mg para proporcionar comprimidos que contienen 40 mg de apomorfina.
- 10 Alternativamente, los presentes ingredientes se pueden segregar en una mezcla que contiene apomorfina y una segunda mezcla de fosfato de sodio, que se comprimen en un comprimido bicapa.

Ejemplo 9 - Apomorfina molida dispersada en película delgada bicapa

- 15 De acuerdo con los métodos de un ejemplo anterior, se añade polvo molido en molino de chorros de hidrocloreuro de apomorfina (D95 <10 µm) a una mezcla de polietilenglicol, polipirrolidona, sucralosa, sorbitol y xilitol en etanol-acetato de etilo para crear una dispersión homogénea del ingrediente activo. Se extiende la mezcla sobre un soporte de plástico delgado y se seca para producir una película de aproximadamente 40 µm de espesor. Esta película se puede administrar tal cual o se puede combinar con una capa neutralizante como en ejemplos anteriores. También se contempla la adición de carbonato de sodio molido en molino de chorros a la dispersión del ingrediente antes del secado para crear una sola capa en la que tanto el ingrediente activo hidrocloreuro de apomorfina como un agente neutralizante se dispersan como agentes sólidos dentro de una única capa.
- 20

Ejemplo 10 – Pastilla confitada dura

- 25 Se forma una matriz confitada mezclando una taza (240 gramos) de azúcar, 1/3 de taza (81 cc) de jarabe ligero de maíz, y algo más de 1 taza (240 ml) de agua. La mezcla matriz se calienta a una temperatura de al menos 140 °C (285 °F), teniendo cuidado de evitar la agitación de la mezcla a temperaturas superiores a 93 °C (200 °F) para evitar la cristalización incontrolada de la mezcla de azúcar. La mezcla matriz se deja enfriar a 127 °C (260 °F), y se añaden 4 ml de un agente aromatizante y 1/8 de cucharilla (0,625 cc) de ácido cítrico, seguido por la adición de 900 mg de HCl de apomorfina molido y 1800 mg de fosfato de sodio dibásico. Estos ingredientes se agitan a fondo en la matriz, y la mezcla resultante se vierte en moldes que han sido rociados con un recubrimiento anti-adherente (por ejemplo, rociado con el recubrimiento antiadherente conocido bajo la marca comercial PAM). Se insertan palillos 2 minutos después de verter en los moldes. De manera deseable, la pastilla confitada dura se prepara bajo una atmósfera inerte para minimizar la oxidación de la apomorfina.
- 30

Se debe observar que la mezcla no contiene ningún troquel, ni alcohol, ni agentes saborizantes sintéticos ni conservantes, y es completamente natural.

Ejemplo 11 - Apomorfina con neutralizador básico particulado, monocapa

- 35 Los siguientes ingredientes se mezclan con 200 partes de disolvente agua-etanol 2-1 en un ambiente libre de oxígeno: 40 partes de hidrocloreuro de apomorfina, 5 partes de ácido cítrico, 7 partes de Methocel E5, 18 partes de Methocel E50, 3 partes de Klucel JF, 6 partes de sucralosa, 3 partes de PEG400, 3 partes de sorbitol, 1 Prosweet G, 4 partes de maltodextrina M180, 4 partes de IPC B792, y 6 partes de menta verde. La mezcla se extiende sobre un soporte de plástico delgado y se seca para producir una película de aproximadamente 40 µm de espesor.
- 40 Por separado, se muele un sólido neutralizante de pH (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, o mezclas de los mismos) para producir una base microparticulada. Dicho sólido neutralizante está opcionalmente recubierto con una barrera neutra, tal como polietilenglicol.
- 45 La capa de apomorfina se recubre con la base microparticulada, por ejemplo, por electronebulización o aplicación por pulverización estática. Opcionalmente, la capa se puede calentar (aproximadamente 60 °C) y la base microparticulada se comprime en la capa de apomorfina para formar una película monocapa que contiene una solución sólida de hidrocloreuro de apomorfina con una base microparticulada dispersada dentro de la película. Se obtienen unidades de dosificación individuales de 40 mg de hidrocloreuro de apomorfina cortando la película a 2,5 × 1 cm.
- 50

Otras realizaciones

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí como referencia del mismo modo que si cada publicación independiente o solicitud de patente estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia.

5 Aunque la invención ha sido descrita en conexión con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es posible realizar modificaciones adicionales y esta solicitud pretende cubrir todas las variaciones, usos o adaptaciones de la invención que siguen, en general, los principios de la invención y que incluyen aquellas desviaciones de la presente descripción que se encuentran dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y se puede aplicar a las características esenciales expuestas anteriormente en esta memoria, y que sigue en el alcance de las reivindicaciones.

Otras realizaciones están dentro de los ítems numerados y las reivindicaciones.

Ítems

Se describen además en la presente memoria:

- 10 1. Una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria formulada para administración sublingual, teniendo dicha forma farmacéutica unitaria una primera porción que comprende una sal de adición de ácido de la apomorfina, o un profármaco de apomorfina, y una segunda porción que comprende un agente neutralizante del pH.
2. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha forma farmacéutica unitaria es una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira.
- 15 3. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicho agente neutralizante del pH se selecciona entre poliaminas, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, y mezclas de los mismos.
- 20 4. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha forma farmacéutica unitaria es una película o una tira y en donde dicha forma farmacéutica unitaria comprende un polímero mucoadhesivo.
5. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha sal de adición de ácido de la apomorfina, o un profármaco de apomorfina, es hidrocloreuro de apomorfina.
- 25 6. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha sal de adición de ácido de la apomorfina, o un profármaco de apomorfina, es apomorfina protonada complejada con un polielectrolito aniónico.
7. La composición farmacéutica del ítem 6, en donde dicho polielectrolito aniónico se selecciona de alginatos, carragenina, goma de xantano, poliacrilato y carboximetilcelulosa.
- 30 8. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha composición farmacéutica es una película o una tira, en donde dicha primera porción es una primera capa y dicha segunda porción es una segunda capa, y dicha primera capa es ácida y comprende dicha sal de adición de ácido de la apomorfina, o un profármaco de apomorfina, y dicha segunda capa comprende dicho agente neutralizante del pH.
9. La composición farmacéutica del ítem 1, que comprende además un antioxidante.
- 35 10. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha primera porción es una película que comprende una solución sólida de una sal de adición de ácido de la apomorfina o un profármaco de apomorfina, y dicha segunda porción es una base particulada sobre o dentro de dicha forma farmacéutica unitaria.
- 40 11. La composición farmacéutica del ítem 10, en donde dicha base particulada comprende carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, o una mezcla de los mismos.
12. La composición farmacéutica del ítem 1, en donde dicha primera porción está separada de dicha segunda porción por una barrera.
13. La composición farmacéutica del ítem 12, en donde dicha barrera es una película o un recubrimiento.
- 45 14. Una composición farmacéutica formulada para administración sublingual que comprende partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo de 20 nm a 10 µm, en donde dichas partículas de apomorfina comprenden apomorfina, un profármaco de apomorfina o una sal de la misma.
15. La composición farmacéutica del ítem 14, en donde dicha composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria seleccionada de una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira.
16. La composición farmacéutica del ítem 14, en donde dicha composición farmacéutica es un gel sublingual.

17. La composición farmacéutica del ítem 16, en donde dichas partículas de apomorfina tienen un tamaño de partícula efectivo de 1 µm a 10 µm.
18. La composición farmacéutica del ítem 17, en donde dichas partículas de apomorfina tienen un tamaño de partícula efectivo de 2 µm a 7 µm.
- 5 19. La composición farmacéutica del ítem 16, en donde dichas partículas de apomorfina tienen un tamaño de partícula efectivo de 20 nm a 1 µm.
20. La composición farmacéutica del ítem 19, en donde dichas partículas de apomorfina tienen un tamaño de partícula efectivo de 50 nm a 700 nm.
21. La composición farmacéutica del ítem 14, que comprende además un polímero mucoadhesivo.
- 10 22. La composición farmacéutica del ítem 14, en donde dichas partículas de apomorfina comprenden una sal de adición de ácido de la apomorfina, o un profármaco de apomorfina.
23. La composición farmacéutica del ítem 22, en donde dichas partículas de apomorfina comprenden hidrocloreto de apomorfina.
- 15 24. La composición farmacéutica del ítem 14, en donde dicha forma farmacéutica unitaria es una película o una tira y en donde dicha forma farmacéutica unitaria comprende un polímero mucoadhesivo.
25. La composición farmacéutica del ítem 24, en donde dicha composición farmacéutica comprende una primera capa y una segunda capa, y dicha primera capa es ácida y comprende dichas partículas de apomorfina y dicha segunda capa comprende un agente neutralizante de pH.
- 20 26. La composición farmacéutica del ítem 25, en donde dicho agente neutralizante del pH se selecciona entre poliaminas, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, y mezclas de los mismos.
- 25 27. La composición farmacéutica del ítem 14, que comprende además un antioxidante.
28. Una composición farmacéutica formulada para administración sublingual que comprende apomorfina protonada, o un profármaco de apomorfina, complejado con un polielectrolito aniónico.
29. La composición farmacéutica del ítem 28, en donde dicho polielectrolito aniónico se selecciona de alginatos, carragenina, goma xantano, poliacrilato y carboximetilcelulosa.
- 30 30. La composición farmacéutica del ítem 28, que comprende además un antioxidante.
31. La composición farmacéutica del ítem 28, en donde dicha composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria seleccionada de una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira.
32. La composición farmacéutica del ítem 28, en donde dicha composición farmacéutica es un gel sublingual.
- 35 33. Una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria formulada para administración sublingual, comprendiendo dicha forma farmacéutica unitaria de 2 a 50 mg de un profármaco de apomorfina.
34. La composición farmacéutica del ítem 33, en donde dicha forma farmacéutica unitaria es una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira que comprende de 2 a 50 mg de un profármaco de apomorfina en su forma de base libre.
- 40 35. La composición farmacéutica del ítem 33, en donde dicha forma farmacéutica unitaria es una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira que comprende una solución sólida de un profármaco de apomorfina en su forma de base libre.
36. La composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-35, en donde dicha composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria que comprende de 2 a 40 mg de apomorfina, un profármaco de apomorfina, o una sal de adición de ácido de la misma.
- 45 37. La composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-35, en donde dicha forma farmacéutica unitaria cuando se coloca en 1 mL de agua no tamponada a pH 7 da como resultado una solución que tiene un pH entre 7,4 y 9,1.

38. La composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-35, en donde después de la administración sublingual a un sujeto, dicha forma farmacéutica unitaria produce una concentración circulante media de al menos 3 ng/mL en un período de 5 a 15 minutos.
- 5 39. Un método para tratar la enfermedad de Parkinson en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración sublingual de una composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-38 en una cantidad eficaz para tratar a dicho mamífero.
40. Un método para aliviar la discinesia en un mamífero que padece la enfermedad de Parkinson, comprendiendo dicho método la administración sublingual de una composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-38 en una cantidad eficaz para aliviar dicha discinesia.
- 10 41. Un método para aliviar la acinesia en un mamífero que padece la enfermedad de Parkinson, comprendiendo dicho método la administración sublingual de una composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-38 en una cantidad eficaz para aliviar dicha acinesia.
- 15 42. Un método para tratar la disfunción sexual en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración sublingual de una composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-38 en una cantidad eficaz para tratar a dicho mamífero.
43. Un método para tratar un trastorno depresivo en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración sublingual de una composición farmacéutica de cualquiera de los ítems 1-38 en una cantidad eficaz para tratar a dicho mamífero.
- 20 44. El método de cualquiera de los ítems 37-41, que comprende además la administración de una cantidad eficaz de un agente anti-emético.
45. El método del ítem 44, en el que dicho agente anti-emético se selecciona de nicotina, sulfato de lobelina, pipamazina, hidrocloreuro de oxipendilo, ondansetrón, hidrocloreuro de buclizina, hidrocloreuro de ciclizina, dimenhidrinato, escopolamina, metopimazina, hidrocloreuro de benzauinamina e hidrocloreuro de difenidol.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria formulada para administración sublingual, teniendo la forma farmacéutica unitaria una primera porción que comprende partículas de apomorfina que comprenden una sal de adición de ácido de la apomorfina y una segunda porción que comprende un agente neutralizante del pH, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende monoestearato de glicerol .
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende además un antioxidante.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tioles, sulfoximinas, quelantes de metales, metabisulfito de sodio, vitaminas, fenoles, benzoatos, ácido úrico, manosa, galato de propilo, selenio, estilbenos y sus combinaciones. .
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la primera porción comprende partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula efectivo de 1 μm a 10 μm .
- 15 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria seleccionada de una pastilla, una píldora, un comprimido, una película o una tira.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la forma farmacéutica unitaria comprende de 2 a 40 mg de una sal de adición de ácido de la apomorfina.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la sal de adición de ácido de la apomorfina es hidrocloreuro de apomorfina.
- 20 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la forma farmacéutica unitaria es una película o una tira y en donde la primera porción es una primera capa que comprende partículas de apomorfina que comprenden una sal de adición de ácido de la apomorfina y la segunda porción es una segunda capa que comprende un agente neutralizante de pH.
- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además una tercera capa de barrera colocada entre la primera capa y la segunda capa.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o 9, en donde la película o tira comprende un polímero mucoadhesivo.
11. La composición farmacéutica de una de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto, en el que la forma farmacéutica unitaria se administra por vía sublingual.