

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 028**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2013 PCT/IL2013/050487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13183055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13736976 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2854764**

54 Título: **Composiciones que comprenden apomorfina y ácidos orgánicos y sus usos**

30 Prioridad:

05.06.2012 US 201261655633 P

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

31.05.2019

73 Titular/es:

**NEURODERM LTD (100.0%)
Weizmann Science Park 3 Golda Meir Street
74036 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**YACOBY-ZEEVI, ORON y
NEMAS, MARA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 715 028 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

Composiciones que comprenden apomorfina y ácidos orgánicos y sus usos

Campo técnico

5 La presente invención se dirige en general a composiciones farmacéuticas líquidas estables de apomorfina, y a sus usos en el tratamiento de enfermedades o trastornos neurológicos, que incluyen la enfermedad de Parkinson o afecciones asociadas con los mismos.

Técnica anterior

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa progresiva del sistema nervioso central. Aunque la causa primaria de la enfermedad de Parkinson no se conoce, se caracteriza por la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La sustancia negra está situada en el mesencéfalo y está implicada en el control de movimientos voluntarios. La degeneración de las neuronas causa una carencia de dopamina en el cerebro, que se cree que causa los síntomas observables de la enfermedad. Estos síntomas incluyen escasez de movimiento y rigidez, temblor en reposo, bradicinesia y poco equilibrio.

15 Hay una variedad de tratamientos terapéuticos disponibles para la enfermedad de Parkinson. El mejor conocido es la levodopa, un precursor de dopamina; sin embargo, el tratamiento con levodopa puede producir efectos secundarios graves, en especial a largo plazo. Una de dichas complicaciones del tratamiento a largo plazo con levodopa es el desarrollo de fluctuaciones rápidas en el estado clínico, donde un paciente cambia repentinamente entre movilidad e inmovilidad durante periodos que van desde unos minutos a unas horas. Este fenómeno se conoce como el "efecto de oscilaciones al azar (*on-off*)", el estado de "movilidad (*on*)" caracterizado por el beneficio de la levodopa del funcionamiento motor normal temprano y el estado de "inmovilidad (*off*)" caracterizado por acinesia, pérdida abrupta de movilidad, p. ej., donde un paciente puede detenerse repentinamente mientras está andando. Aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben tratamiento con levodopa desarrollarán dichos efectos de oscilaciones al azar después de varios años de tratamiento.

25 Aunque se ha demostrado que el hidrocloreuro de apomorfina es eficaz en el tratamiento de los episodios de "inmovilidad" en los pacientes con enfermedad de Parkinson, un efecto secundario común y grave de la administración de hidrocloreuro de apomorfina por inyección subcutánea es el desarrollo de nódulos subcutáneos en el sitio de inyección, que se pueden infectar, necesitando tratamiento o intervención quirúrgica. Una mayoría de las personas que reciben apomorfina infundida desarrollan nódulos, y se puede formar un nuevo nódulo cada vez que la aguja de infusión se cambia de sitio, lo cual puede ocurrir diariamente. Dichos nódulos pueden ser dolorosos, limitan los sitios de infusión disponibles e interfieren con la absorción. Además, las composiciones inestables, p. ej. que tienen precipitado de apomorfina u otros agentes, pueden causar o exacerbar dichos efectos secundarios de nódulos. Por lo tanto, son necesarias nuevas formulaciones estables de apomorfina que sean seguras y eficaces para la administración a pacientes.

35 El documento EP1270007 A2 se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de microemulsiones que comprenden apomorfina, hidrocloreuro de apomorfina u otra sal.

Sumario de la invención

Esta descripción se refiere al menos en parte al descubrimiento de que algunos ácidos orgánicos, p. ej., aminoácidos ácidos, forman sales de apomorfina estables que son adecuadas para composiciones, que permiten la administración subcutánea sin efectos secundarios indeseados.

40 En un aspecto, la presente invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica líquida estable, en particular una composición farmacéutica acuosa, que comprende apomorfina, un ácido orgánico, p. ej., un aminoácido ácido, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la relación molar de apomorfina al ácido orgánico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,5-2,5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,5-1,5, p. ej., 1:1,2.

45 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento, o una afección asociada con el mismo, en un paciente que lo necesite, por administración de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. En una realización, el método de la invención se dirige al tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico caracterizado por niveles reducidos de dopamina en el cerebro de un paciente, p. ej., enfermedad de Parkinson, por 50 administración de la composición descrita.

En uno de dichos aspectos en particular, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente que lo necesite, por administración de una composición como se describe en la presente memoria.

En otro de dichos aspectos particular, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para el

tratamiento de la acinesia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición como se describe en la presente memoria, en donde el paciente se ha tratado con levodopa.

5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se ha definido antes, para usar en un tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento, o una afección asociada con el mismo.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida o semisólida como se ha definido antes, para usar en un tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento, o una afección asociada con el mismo.

Breve descripción de los dibujos

10 La fig. 1 muestra el sistema usado para evaluar el efecto de la composición de la formulación de apomorfina en la mancha en la piel de cerdo. Bomba de infusión ajustada a 0,05 ml/h (A); formulación suministrada usando una palomita 22G (B); se coloca piel de cerdo de espesor completo (epidermis, dermis y tejido subcutáneo) en la parte superior de un frasco que contiene PBS. La piel está directamente en contacto con el PBS. La piel y el frasco se cubren con Parafilm para proteger el sistema del aire tanto como sea posible (C); un frasco de 100 ml lleno hasta arriba con PBS caliente (D); la formulación, 0,4 ml, se administró por vía subcutánea con una aguja 22G, a 0,05 ml/h (total de 8 h) (E); e incubador ajustado a 37°C. Las muestras se incubaron durante un periodo de aproximadamente 17 h (F).

20 La fig. 2 muestra el efecto de la composición de la formulación en la mancha en la piel dependiente de apomorfina después de infusión subcutánea continua en la piel de cerdo de espesor completo de algunas de las composiciones ilustradas en el ejemplo 3 en lo sucesivo, en donde el panel (a) muestra apomorfina-HCl al 1% (APO-GO®), pH 3,5; el panel (b) muestra apomorfina-glutamato al 1%, pH 3,5; el panel (c) muestra apomorfina-glutamato al 1% con ácido ascórbico, pH 3,3; el panel (d) muestra apomorfina-glutamato al 1% con ácido ascórbico y meglumina, pH 4,2; el panel (e) muestra apomorfina-glutamato al 1% con meglumina, pH 4,3; el panel (f) muestra apomorfina-aspartato al 1%, pH 3,6; el panel (g) muestra apomorfina-aspartato al 1% con meglumina pH 4,2; el panel (h) muestra apomorfina-tartrato al 1%, pH 2,9; el panel (i) muestra apomorfina-hemitartrato al 1%, pH 3,2; y el panel (j) muestra apomorfina-tartrato al 1% con meglumina, pH 3,6.

25 La fig. 3 muestra la clasificación histológica de muestras de piel (clasificación de cambios en el tejido subcutáneo (SC)) 1, 2 o 3 semanas después de administración subcutánea de solución de apomorfina que contiene Tween-80 al 0,5% o 2,0%.

30 Descripción detallada de la invención

Composiciones

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida estable, en particular una composición farmacéutica acuosa, que comprende apomorfina y un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos de ejemplo incluyen, sin estar limitados a aminoácidos, ácidos carboxílicos y ácidos dicarboxílicos. Por ejemplo, los ácidos carboxílicos y/o ácidos dicarboxílicos contemplados para usar en la composición reivindicada pueden contener al menos dos, tres o cuatro átomos de carbono, p. ej., ácido tartárico. Los ácidos dicarboxílicos contemplados para usar en las composiciones reivindicadas pueden ser hidrófilos o estar sustituidos con grupos hidrófilos, p. ej., grupos hidroxilo.

40 En la presente invención, las composiciones contempladas comprenden apomorfina y un aminoácido ácido, p. ej., un aminoácido natural o no natural. Los aminoácidos ácidos contemplados para usar en las composiciones reivindicadas pueden ser aminoácidos naturales ácidos tales como ácido aspártico o ácido glutámico, o aminoácidos no naturales ácidos, tales como ácido cisteico.

45 Está contemplada en la presente memoria, p. ej., una composición farmacéutica estable que comprende apomorfina y un ácido orgánico ácido, donde la relación molar de apomorfina al ácido orgánico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,5 a 1,5 (p. ej., de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar de apomorfina al ácido orgánico es de aproximadamente 1:0,5, o aproximadamente 1:0,6, o aproximadamente 1:0,7, o aproximadamente 1:0,8, o aproximadamente 1:0,9, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:1,1, o aproximadamente 1:1,2, o aproximadamente 1:1,3, o aproximadamente 1:1,4, o aproximadamente 1:1,5, o aproximadamente 1:1,6, o aproximadamente 1:1,7, o aproximadamente 1:1,8, o aproximadamente 1:1,9, o aproximadamente 1:2,0, o aproximadamente 1:2,1, o aproximadamente 1:2,2, o aproximadamente 1:2,3, o aproximadamente 1:2,4, o aproximadamente 1:2,5.

55 En una realización particular, está contemplada en la presente memoria una composición farmacéutica estable que comprende apomorfina y un aminoácido ácido, donde la relación molar de apomorfina al aminoácido ácido es de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,5-2,5. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar de apomorfina al aminoácido es de aproximadamente 1:0,5, o aproximadamente 1:0,6, o aproximadamente 1:0,7, o

aproximadamente 1:0,8, o aproximadamente 1:0,9, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:1,1, o aproximadamente 1:1,2, o aproximadamente 1:1,3, o aproximadamente 1:1,4, o aproximadamente 1:1,5, o aproximadamente 1:1,6, o aproximadamente 1:1,7, o aproximadamente 1:1,8, o aproximadamente 1:1,9, o aproximadamente 1:2,0, o aproximadamente 1:2,1, o aproximadamente 1:2,2, o aproximadamente 1:2,3, o aproximadamente 1:2,4, o aproximadamente 1:2,5, En realizaciones más particulares, el aminoácido es un aminoácido ácido tal como, pero sin estar limitado a ácido aspártico, ácido glutámico o una de sus combinaciones.

La composición farmacéutica tiene un pH mayor de 3 a 25°C. En ciertas realizaciones particulares, la composición farmacéutica tiene un pH entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 5,5, más en particular entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 5,0 a 25°C. En realizaciones más particulares, la composición tiene un pH entre aproximadamente 3,1 y aproximadamente 4,9, aproximadamente 3,2 y aproximadamente 4,8, aproximadamente 3,3 y aproximadamente 4,7, aproximadamente 3,4 y aproximadamente 4,6, aproximadamente 3,5 y aproximadamente 4,5, aproximadamente 3,6 y aproximadamente 4,4, aproximadamente 3,7 y aproximadamente 4,3, aproximadamente 3,8 y aproximadamente 4,2 o aproximadamente 3,9 y aproximadamente 4,1 a 25°C. En otras realizaciones, el pH de la composición es de aproximadamente 4 a 25°C. En otras realizaciones particulares, la composición farmacéutica tiene un pH entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 5,0, o entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 7,5, a 25°C.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 1% en peso de apomorfinina. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de apomorfinina, p. ej., aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,25%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,75%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,25%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,75%, o aproximadamente 4% en peso de apomorfinina. En otras realizaciones, una composición contemplada comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 2,5% en peso de apomorfinina, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso de apomorfinina, o de aproximadamente 1,1% a aproximadamente 2,6% en peso o más apomorfinina.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son estables durante 24 horas, o durante al menos 24 horas, o más, a temperatura ambiente, p. ej., de 20°C a 30°C, p. ej., a 25°C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones descritas son estables durante 24 horas, durante al menos 48 horas o durante 7 días o más, a 25°C. En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas descritas son estables durante al menos 48 horas a 25°C, o son estables incluso durante periodos más largos a temperatura ambiente, p. ej., durante 3 días, 1 semana, 1 mes o más tiempo.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica no tiene sustancialmente precipitación de sólidos durante al menos 24 horas, 48 horas, 7 días o 2 meses, p. ej., de 20°C a 30°C, p. ej., a 25°C. En una realización particular, la composición farmacéutica no tiene sustancialmente precipitación de sólidos durante al menos 48 horas, p. ej., de 20°C a 30°C, p. ej., a 25°C.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además un aminoazúcar, un aminoácido básico, uno o más antioxidantes, o una de sus combinaciones.

En ciertas realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden además un aminoazúcar tal como, sin estar limitado a meglumina, y también pueden comprender un aminoácido básico y uno o más antioxidantes. En particular dichas composiciones comprenden apomorfinina, ácido aspártico y/o ácido glutámico y meglumina.

En ciertas realizaciones particulares las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden además un aminoácido básico tal como, sin limitación, arginina, y también pueden comprender un aminoazúcar y uno o más antioxidantes. En particular dichas composiciones comprenden apomorfinina, ácido aspártico y/o ácido glutámico y arginina.

En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además al menos un, es decir, uno, dos, tres o más, antioxidante, es decir, un agente que inhibe la formación de productos de oxidación. Dicho agente puede ser p. ej., inhibidores de tirosinasa y/o depuradores de o-quinona y/o quelantes de Cu⁺⁺ y/o antioxidantes, y/o tetrahydroquinolinas. Por ejemplo, las formulaciones contempladas pueden incluir depuradores de o-quinona tales como N-acetil-cisteína, glutatión, ácido ascórbico, ascorbato-Na y/o L-cisteína. Por ejemplo, una formulación contemplada puede incluir ácido ascórbico y una cisteína, p. ej., L-cisteína o N-acetil-cisteína. En una formulación contemplada, la relación de ácido ascórbico a otro antioxidante, p. ej., L-cisteína o N-acetil-cisteína, puede existir en una relación en peso particular tal como aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, o aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir un agente seleccionado de uno o más inhibidores de tirosinasa tales como captopril, metimazol, quercetina, arbutina, aloesina, N-acetilglucosamina, ácido retinoico, ferulato de α -tocoferilo, MAP (fosfato de ascorbilo y Mg), análogos de sustrato (p. ej., benzoato sódico, L-fenilalanina), quelantes de Cu⁺⁺ (por ejemplo, Na₂-EDTA, Na₂-EDTA-Ca), DMSA (succímero), DPA (D-penicilamina), trientina-HCl, dimercaprol, clioquinol,

tiosulfato sódico, TETA, TEPA, curcumina, neocuproína, tanino y/o cuprizona. Oros antioxidantes contemplados que pueden formar parte de una formulación descrita incluyen sales de sulfito, p. ej., hidrogenosulfito sódico o metabisulfito sódico, di-terc-butil-metil-fenoles, terc-butil-metoxifenoles, polifenoles, tocoferoles y/o ubiquinonas, incluyendo ácido cafeico.

- 5 Los antioxidantes contemplados que se pueden incluir en las composiciones descritas se pueden seleccionar de, p. ej., tioles tales como aurotioglucosa, ácido dihidrolipoico, propiltiouracilo, tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y ácido tiodipropiónico; sulfoxaminas tales como butionina-sulfoximinas, homo-cisteína-sulfoximina, butionina-sulfonas y penta-, hexa- y heptationina-sulfoximina; quelantes de metales tales como ácidos α -hidroxi-grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y DTPA; metabisulfito sódico; vitaminas tales como vitamina E, vitamina C, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo y Mg y acetato de ascorbilo; fenoles tales como butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ubiquinol, ácido nordihidroguaiarético y trihidroxibutirofenona; benzoatos tales como benzoato de coniferilo; ácido úrico; manosa; galato de propilo; selenio tal como selenio-metionina; estilbenos tales como óxido de estilbeno y óxido de trans-estilbeno; y sus combinaciones.
- 10
- 15 En realizaciones particulares, una composición farmacéutica contemplada comprende además uno o más antioxidantes, cada uno independientemente seleccionado de ácido ascórbico, ascorbato-Na, L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na_2 -EDTA, Na_2 -EDTA-Ca o bisulfito sódico. En dichas realizaciones específicas, una composición farmacéutica contemplada comprende además ácido ascórbico y/o bisulfito sódico.

- 20 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además un tensioactivo, es decir, un compuesto que reduce la tensión superficial de un líquido. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos de polisorbato tales como Tween-80, Tween-60, Tween-40, Tween-20, Tween-65 y Tween-85, y tensioactivos de sorbitano tales como Span 20, Span 40, Span 60, Span 80 y Span 85. En una de dichas realizaciones particular, la composición farmacéutica de la invención comprende además Tween-80.

- 25 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además un anestésico local, es decir, un fármaco que produce una pérdida reversible de la sensibilidad en una región limitada del cuerpo mientras que se mantiene la consciencia, y/o un agente antiinflamatorio. Los ejemplos de anestésicos locales incluyen, sin estar limitado a anestésicos locales basados en amida tales como lidocaína, prilocaína, bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína, mepivacaína, dibucaína y etidocina, y anestésicos locales basados en éster tales como procaína, ametocaína, cocaína, benzocaína y tetracaína. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, sin limitación, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como diclofenaco, ketorolaco, salicilatos ibuprofeno, piroxicam y bencidamina, y agentes antiinflamatorios esteroideos tales como prednisona, dexametasona, betametasona, prednisona hidrocortisona o sus sales.
- 30

- 35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son soluciones líquidas, es decir, mezclas líquidas sustancialmente homogéneas a temperatura ambiente, p. ej., a 25°C. Dichas mezclas líquidas pueden comprender agua y/u otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, la composición descrita es sustancialmente acuosa.

- 40 En ciertas realizaciones, una formulación líquida o semisólida descrita será estable durante un periodo de 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 1 mes o más a temperatura ambiente. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica como se define en la presente memoria comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como, pero sin estar limitado a Tween-80, Tween-60, Tween-40, Tween-20, N-metilpirrolidona (NMP) o polivinilpirrolidona (PVP), EDTA (o sus sales), cisteína, N-acetilcisteína y/o bisulfito sódico.

- 45 Otra composición farmacéutica líquida estable, en particular una composición farmacéutica acuosa, comprende (i) apomorfina o una de sus sales; y (ii) un emulsionante o tensioactivo, o tanto un emulsionante como tensioactivo. En uno de dichos aspectos en particular, la composición comprende apomorfina y un emulsionante, tensioactivo o ambos. En otro de dichos aspectos en particular, la composición comprende una sal de apomorfina y un emulsionante, tensioactivo o ambos. La sal de apomorfina puede ser cualquier sal formada haciendo reaccionar apomorfina con un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos particulares incluyen, sin limitación, aminoácidos, más en particular aminoácido ácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico y ácido cisteico, así como ácidos carboxílicos y ácidos dicarboxílicos que contienen al menos dos, tres o cuatro átomos de carbono, p. ej., ácido tartárico. Dichas composiciones particulares no tienen sustancialmente precipitación de sólidos, durante al menos 48 horas a 25°C en un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7,5, o a un pH mayor de 4. Estas composiciones pueden ser soluciones líquidas, es decir, mezclas líquidas sustancialmente homogéneas a temperatura ambiente, p. ej., a 25°C, o soluciones semisólidas formuladas, p. ej., como un gel, goma o caramelo, y pueden comprender agua y/u otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En realizaciones particulares, las composiciones
- 50
- 55 descritas son sustancialmente acuosas.

Dicha otra composición farmacéutica puede comprender al menos 1% en peso de apomorfina, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 4%, p. ej., aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,25%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,75%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,25%, aproximadamente 3,5%,

aproximadamente 3,75%, o aproximadamente 4%, en peso de apomorfina.

Dicha otra composición farmacéutica puede comprender también de 0,01% a 4%, p. ej., 0,01%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3,0%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8% o 4,0%, de emulsionante o tensioactivo.

- 5 Dicha otra composición farmacéutica puede comprender además uno o más, es decir, uno, dos, tres o más, antioxidantes, como se han definido antes. En realizaciones particulares, una composición farmacéutica contemplada comprende además uno o más antioxidantes, cada uno independientemente seleccionado de ácido ascórbico, ascorbato-Na, L-cisteína, NAC, GSH, Na₂-EDTA, Na₂-EDTA-Ca o bisulfito sódico.

- 10 La composición farmacéutica estable de la presente invención es adecuada para la administración subcutánea. En general, una composición farmacéutica estable también puede ser adecuada para la administración intravenosa, intranasal, transdérmica, sublingual, intramuscular, bucal, ocular o intratraqueal. En algunas realizaciones, la composición de la presente invención se administra por infusión continua, p. ej., por vía subcutánea mediante una pequeña bomba. En general, una composición farmacéutica estable también se puede inhalar o administrar por vía parenteral.

- 15 Las composiciones descritas se pueden administrar por vía subcutánea y/o, p. ej., sustancialmente de forma continua. Cuando se administran por vía subcutánea y/o dérmica, dichas composiciones que tienen apomorfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un ácido orgánico, p. ej., un aminoácido ácido, pueden producir un daño mínimo del tejido local, p. ej., en comparación con la administración subcutánea o dérmica de una composición que incluye apomorfina-HCl. Además, dichas composiciones de apomorfina/ácido orgánico, cuando incluyen además un aminoácido básico tal como arginina y/o un amino-azúcar básico tal como meglumina y/o un tensioactivo tal como Tween-80, pueden tener más estabilidad, p. ej., pueden no precipitar y/o formar productos de oxidación indeseados a lo largo del tiempo en comparación con una composición que tiene apomorfina-HCl.
- 20 Además, dichas composiciones de apomorfina/ácido orgánico, cuando incluyen además un tensioactivo tal como Tween-80 pueden tener más estabilidad, p. ej., pueden no precipitar y/o formar productos de oxidación indeseados a lo largo del tiempo en comparación con una composición que tiene apomorfina sin un tensioactivo. Como se contempla en la presente memoria, la administración subcutánea puede comprender el uso de una o más bombas de infusión y/o parches transdérmicos y/o dérmicos. Alternativamente, una composición descrita se puede administrar por vía intraduodenal, intranasal, sublingual, intramuscular, ocular, bucal, intratraqueal o intravenosa.

- 30 Como se usa en la memoria descriptiva, la expresión "ácido orgánico" se refiere a un compuesto orgánico con propiedades ácidas tales como ácidos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos sulfónicos, alcoholes, hidroxiácidos, tioles y tioácidos. Por ejemplo, los ácidos orgánicos para usar en la composición reivindicada pueden contener al menos dos, tres o cuatro átomos de carbono, p. ej., ácido tartárico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen aminoácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y arginina, y ácidos dicarboxílicos tales como ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico y ácido maleico. Ejemplos adicionales de ácidos orgánicos incluyen ácido láctico, ácido málico, ácido aconítico, ácido cítrico, ácido alicólico, ácido ascórbico, ácido fórmico, ácido acético, ácido tartárico y ácido glucurónico.

- 35 La expresión "aminoácido natural" se refiere a cualquiera de los aminoácidos encontrados en proteínas. Los ejemplos de aminoácidos naturales incluyen alanina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, histidina y lisina.

- 40 La expresión "aminoácido no natural" se refiere a aminoácidos no proteicos que se encuentran de forma natural o se sintetizan químicamente. Los ejemplos de aminoácidos no naturales incluyen ornitina, β-alanina, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, ácido γ-carboxiglutámico, hidroxilisina, ácido 4-guanidinobutírico, ácido 3-guanidinopropiónico, ácido 4-azidobutanoico y ácido 5-azidopentanoico. Están contemplados en la presente memoria los aminoácidos tanto D como L.

- 45 El término "amino-azúcar" se refiere a un monosacárido en el que un grupo hidroxilo no glucosídico se sustituye por un grupo amino o amino sustituido, tal como meglumina, D-glucosamina, ácido siálico, N-acetilglucosamina y galactosamina.

El término "antioxidante" se refiere a un agente que inhibe la formación de productos de oxidación.

- 50 El término "emulsionante", también conocido como "emulgente", se refiere a una sustancia que estabiliza una emulsión aumentando su estabilidad cinética, p. ej., una "sustancia tensioactiva" o un tensioactivo. El término "tensioactivo" se refiere a una sustancia tensioactiva, es decir, un compuesto que disminuye la tensión superficial de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido.

La expresión "composición farmacéutica" como se usa en la presente memoria, se refiere a una composición que comprende al menos un agente activo como se describe en la presente memoria, formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 55 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria, se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, conservantes,

antioxidantes, recubrimientos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y tensioactivos que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas.

- 5 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable" incluyen entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o ser humano, según sea adecuado. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza, según requiera la agencia reguladora de medicamentos gubernamental, p. ej., la Oficina de estándares biológicos de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

10 La expresión "pH fisiológicamente aceptable" se entiende que significa un pH de una composición que facilita la administración de la composición al paciente sin efectos adversos significativos, p. ej., un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9,8 a 25°C, p. ej., un pH de aproximadamente 3,5±0,5 a aproximadamente 9,5±0,3, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 9,5.

15 Métodos

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento, o una afección asociada con el mismo, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente la composición farmacéutica.

- 20 Las enfermedades o trastornos neurológicos o del movimiento tratados por este método se caracterizan por niveles reducidos de dopamina en el cerebro, e incluyen el síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo secundario, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Shy-Drager, distonía, acinesia, adicción al alcohol y morfina, disfunción eréctil y afecciones que resultan de lesión cerebral, incluyendo intoxicación por monóxido de carbono o manganeso.

- 25 En una realización particular, la invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente la composición farmacéutica.

- 30 En otra realización particular, la invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, para usar en un método de tratamiento de la acinesia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente la composición farmacéutica, en donde el paciente se ha tratado con levodopa.

- 35 En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, para usar en un método de tratamiento de una afección asociada con una enfermedad o trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente la composición farmacéutica. La enfermedad o trastorno neurológico contemplado en la presente memoria es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o acinesia, y las afecciones asociadas con la enfermedad o trastorno neurológico incluyen, sin limitación, alcoholismo, adicción de opiáceos y disfunción eréctil.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se ha definido antes, para usar en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento como se define en la presente memoria, o una afección asociada con el mismo.

- 40 En otro aspecto todavía, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se ha definido antes, para usar en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento como se define en la presente memoria, o una afección asociada con el mismo.

Como se usa en la presente memoria en la memoria descriptiva, la expresión "enfermedad o trastorno neurológico" se refiere a una enfermedad o trastorno del sistema nervioso del cuerpo.

- 45 La expresión "trastorno del movimiento" se refiere a una afección del sistema nervioso que produce movimientos voluntarios o involuntarios anormales, o movimientos lentos, reducidos.

La expresión "tratado con levodopa" incluye el tratamiento pasado o presente de un paciente con levodopa.

Kits

- 50 Un kit contemplado puede incluir una sal de apomorfina o una composición líquida que tiene apomorfina y un ácido orgánico (y opcionalmente un agente terapéutico adicional, p. ej., levodopa, carbidopa o entacapona). Dicha composición puede ser líquida o un polvo liofilizado que se puede reconstituir en una formulación líquida, o, por ejemplo, puede formar parte de un parche transdérmico y se puede diseñar para administrar por cualquier vía adecuada tal como transdérmica, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular o intraduodenal.

En algunas realizaciones, se pueden proporcionar composiciones líquidas descritas, p. ej., que comprenden apomorfina y un ácido orgánico, en p. ej., uno, dos o más cartuchos precargados adecuados para que use un paciente o médico. Por ejemplo, se proporciona en la presente memoria un kit que comprende un cartucho precargado en donde una formulación líquida descrita se dispone dentro del cartucho (p. ej., un cartucho precargado que tiene una sola dosis o una dosis adecuada para una sola administración a un paciente, de una formulación de apomorfina y ácido orgánico (y opcionalmente un agente terapéutico adicional, p. ej., levodopa o carbidopa), y opcionalmente instrucciones para usar.

La invención descrita ahora de modo general, se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen solo con fines de ilustración de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención de ninguna forma.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de solución/formulación de sal de apomorfina para administración subcutánea

Se añadió solución de bicarbonato sódico 0,1 N a una solución de apomorfina-HCl al 1%. La solución de apomorfina-HCl se obtuvo de APO-GO®, un producto disponible en el mercado que comprende una solución de apomorfina-HCl de 10 mg/ml. El precipitado, que es la base de apomorfina, se lavó dos veces con agua. La base de apomorfina precipitada se disolvió con sea una solución de ácido glutámico al 0,59%, solución de ácido aspártico al 0,53% o solución de ácido tartárico al 0,6%, para formar una solución de apomorfina final al 1% con una relación molar 1:1 con el ácido glutámico, aspártico o tartárico, o una relación molar 1:0,5 con el ácido tartárico. En algunos casos, se añadieron soluciones de ácido ascórbico y/o meglumina a las soluciones de sal de apomorfina para obtener una concentración final de 0,5% o 0,6%, respectivamente. La tabla 1 muestra la composición de las formulaciones de apomorfina que se prepararon como se ha descrito antes.

Tabla 1: Composición de formulaciones de apomorfina

APO-GO® (Apo.HCl 10 mg/ml) µl	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
NaHCO ₃ (0,1 N)		310	310	310	310	310	310	310	310	310
		prec.	prec.							
Ácido glutámico (5,9 mg/ml) µl		800	800	800	800					
Ácido aspártico (5,3 mg/ml) µl						800	800			
Ácido tartárico (6 mg/ml) µl								800	400	800
Meglumina (60 mg/ml) µl				100	50		50			50+50
Ácido ascórbico al 5% µl			100	100						
Agua µl		200	100		150	200	150	200	600	150
Relación APO/ácido		1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 0,5	1 a 1
Aspecto de las soluciones	trans.	trans.								
pH	4,19	3,54	3,29	4,18	4,34	3,60	4,21	2,85	3,19	3,60
Total µl	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

prec. = precipitado; trans. = transparente

Ejemplo 2. Preparación de solución/formulación de sal de apomorfina para administración subcutánea

Se disolvió apomorfina-HCl hemihidrato en solución de bisulfito sódico al 0,1% para formar solución de apomorfina al 1%. La apomorfina se precipitó por adición de la cantidad adecuada de solución de bicarbonato sódico 0,1 N. El precipitado se lavó dos veces con agua. La base de apomorfina precipitada se disolvió con solución de ácido glutámico al 1,47% para formar una solución final de apomorfina al 2,5% con una relación molar 1:1 con el ácido glutámico. En algunos casos, se añadieron soluciones de ácido ascórbico y/o meglumina y/o arginina a la solución de apomorfina-glutamato para obtener una concentración final de 0,5, 0,6% o 0,56%, respectivamente. La tabla 2 muestra la composición de formulaciones de apomorfina que se prepararon como se ha descrito antes.

Tabla 2: Composición de formulaciones de apomorfina

Formulación nº	1	2
APO.HCl (10 mg/ml) µl	1250	1250
NaHCO ₃ (0,1 N)	412	412
	precipitado	precipitado
Ácido glutámico (14,7 mg/ml) µl	400	400
Meglumina (60 mg/ml) µl		50
L-arginina (56 mg/ml)		
Ácido ascórbico al 5% µl		50
Agua µl	100	
Relación APO/ácido	1 a 1	1 a 1
APO conc. (mg/ml)	25	25
Aspecto de las soluciones	transparente	transparente
pH	3,60	4,13
Total µl	500	500

Ejemplo 3. Estabilidad física de las soluciones de sales de apomorfina in vitro

5 Se examinó la estabilidad de diferentes soluciones de sal de apomorfina después de asentamiento a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo. Los resultados del estudio se muestran en la tabla 3, En especial, las soluciones de sal de apomorfina que contenían aspartato, glutamato, tartrato, maleato y opcionalmente meglumina eran estables a lo largo del intervalo de tiempo examinado.

Tabla 3: Composición de soluciones de sal de apomorfina para el ensayo de estabilidad

API		Nombre del ácido	Otros	Antioxidante	pH	Color	Precipitación
Nombre	Cantidad						
Apomorfina-HCl (Apo-Go®)	1%	HCl	Examinada después de 50 h a t.a., 8 h a 40°C y 48 h a t.a.	Bisulfito-Na	3,5	Ligeramente verdoso	Si
Apomorfina	1%	Ascorbato		Ascórbico	4,0	Verdoso	No
Apomorfina	1%	Ascorbato		Ascórbico	3,3	Verdoso	No
Apomorfina	1%	Glutamato		-	3,5	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Aspartato		-	3,1	Incoloro	No
Apomorfina	2,5%	Tartrato	Examinada después de 48 h a t.a.	-	2,5	Incoloro	No
Apomorfina	2,5%	Maleato		-	2,8	Incoloro	No
Apomorfina	2,5%	Citrato		-	2,4	Grisáceo	No
Apomorfina	2,5%	Succinato		-	3,5	Incoloro	Si
Apomorfina	2,5%	Ascorbato		Ascórbico	3,6	Verdoso	No
Apomorfina	2,5%	Ascorbato	Meglumina*	Ascórbico Cisteína	4,2	Verdoso	No

Apomorfina-HCl (Apo-Go®)	1%	HCl	*	-	3,5	Ligeramente verdoso	No
Apomorfina	1%	Glutamato	*	-	3,5	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Glutamato	*	Ascórbico	3,3	Verdoso	No
Apomorfina	1%	Glutamato	Meglumina*	Ascórbico	4,2	Grisáceo	No
Apomorfina	1%	Glutamato	Meglumina*	-	4,3	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Aspartato	*	-	3,6	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Aspartato	Meglumina*	-	4,2	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Tartrato	*	-	2,9	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Tartrato	*	-	3,2	Incoloro	No
Apomorfina	1%	Tartrato	Meglumina*	-	3,6	Incoloro	No

*Examinada después de 48 h a temperatura ambiente (t.a.)

Ejemplo 4. Preparación de solución/formulación de sal de apomorfina para administración subcutánea

Se disolvió apomorfina-HCl hemihidrato en solución de bisulfito sódico al 0,1% para formar una solución de apomorfina al 1%. La apomorfina se precipitó por adición de la cantidad adecuada de solución de bicarbonato sódico 0,1 N. El precipitado se lavó dos veces con agua. La base de apomorfina precipitada se disolvió con solución de ácido glutámico al 0,94% para formar una concentración final de 1% o 1,5% de solución de apomorfina con una relación molar 1:1 con el ácido glutámico. En algunos casos, se añadieron soluciones de ácido ascórbico y/o meglumina y/o arginina a la solución de apomorfina-glutamato para obtener una concentración final de 0,5%, 0,6% o 0,56%, respectivamente. La tabla 4 muestra la composición de las formulaciones de apomorfina que se prepararon como se ha descrito antes.

Tabla 4: Composición de formulaciones de apomorfina

Formulación nº (%)	1	2	3	4	5	6	7	8
APO.HCl (10 mg/ml) µl	1000	1500	1000	1500	1000	1500	1000	1500
NaHCO ₃ (0,1 N)	330	495	330	495	330	495	330	495
	prec.	prec.						
Ácido glutámico (9,4 mg/ml) µl	500	750	500	750	500	750	550	826
Meglumina (60 mg/ml) µl			100	100			100	87
L-arginina (56 mg/ml)					100	100		
Ácido ascórbico al 5% µl			100	100	100	100	100	87
Agua µl	500	250	300	50	300	50	250	
Relación APO/ácido	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1	1 a 1,1	1 a 1,1
APO conc. (mg/ml)	10	15	10	15	10	15	10	15
Aspecto de las soluciones	trans.	trans.						
pH	3,83	3,76	4,40	4,27	4,46	4,32	4,41	4,20
Total µl	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

prec. = precipitado; trans. = transparente

Ejemplo 5. Efecto de la composición de la formulación en la mancha del SC dependiente de apomorfina después de infusión subcutánea continua en piel de cerdo de espesor completo, ex vivo.

Se prepararon diferentes formulaciones de apomorfina-sal y se administraron por vía subcutánea por infusión continua en piel de cerdo de espesor completo (epidermis, dermis y tejido subcutáneo) a una velocidad de 0,05 ml/h. La fig. 1 muestra el sistema usado para el procedimiento. Durante la infusión, las formulaciones de apomorfina se incubaron a 37°C durante un periodo de 17 h.

- 5 La fig. 2 muestra el efecto de la composición de la formulación en el manchado de la piel dependiente de apomorfina después de infusión subcutánea continua en la piel de cerdo de espesor completo de algunas de las composiciones citadas en la tabla 3, en donde el panel (a) muestra apomorfina-HCl al 1% (APO-GO®), pH 3,5; el panel (b) muestra apomorfina-glutamato al 1%, pH 3,5; el panel (c) muestra apomorfina-glutamato al 1% con ácido ascórbico, pH 3,3; el panel (d) muestra apomorfina-glutamato al 1% con ácido ascórbico y meglumina, pH 4,2; el panel (e) muestra apomorfina-glutamato al 1% con meglumina, pH 4,3; el panel (f) muestra apomorfina-aspartato al 1%, pH 3,6; el panel (g) muestra apomorfina-aspartato al 1% con meglumina pH 4,2; el panel (h) muestra apomorfina-tartrato al 1%, pH 2,9; el panel (i) muestra apomorfina-hemitartrato al 1%, pH 3,2; y el panel (j) muestra apomorfina-tartrato al 1% con meglumina, pH 3,6, Como se muestra en la fig. 2, la formulación que contenía apomorfina-HCl al 1% (APO-GO®) producía la mancha más grave de la piel de cerdo ex vivo. En especial, las formulaciones de sal de apomorfina que contenían aminoácidos ácidos (aspartato y glutamato) y opcionalmente meglumina producían significativamente menos mancha de la piel de cerdo que las sales de apomorfina-tartrato y HCl.

Ejemplo 6. Preparación de sales de glutamato, aspartato y tartrato de apomorfina

La preparación de la base de apomorfina se realizó de la siguiente forma. Se disolvió hidrocloreuro de apomorfina (Johnson Maltey, Macfarlan Smith) en solución de metabisulfito sódico al 0,1% (10 mg/ml). Se añadió lentamente solución de bicarbonato sódico 0,4 M a la solución con agitación. Después la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado blanco que se formaba se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó dos veces con agua estéril y se secó en un horno con vacío con flujo de nitrógeno durante 4 horas. El rendimiento de la base seca de apomorfina era 75,5%.

Las sales de apomorfina se prepararon disolviendo la base seca de apomorfina en la solución de ácido adecuado con relaciones molares en el intervalo entre 1:0,5 y 1:1,5.

La solución de apomorfina-glutamato se preparó disolviendo la base de apomorfina en solución de ácido glutámico 0,1 M. Se añadió agua para obtener soluciones con una relación molar de 1:1 o 1:1,2, apomorfina:ácido glutámico, con una concentración final de apomorfina de 2%. El pH de cada solución era 4,7 y 4,4, respectivamente.

La solución de apomorfina-aspartato se preparó disolviendo la base de apomorfina en solución de ácido aspártico 0,1 M. Se añadió agua para obtener una relación molar 1:1, apomorfina:ácido aspártico, con una concentración final de apomorfina de 2%. El pH de la solución era 4,9.

La solución de apomorfina-tartrato se preparó disolviendo la base de apomorfina en solución de ácido tartárico 0,1 M. Se añadió agua para obtener soluciones con una relación molar de 1:1 o 1:0,5, apomorfina:ácido tartárico, con una concentración final de apomorfina de 2%. El pH de cada solución era 3,45 y 4,0, respectivamente.

La solución de apomorfina-malato se preparó disolviendo la base de apomorfina en solución de ácido málico 0,1 M. Se añadió agua para obtener soluciones con una relación molar de 1:1, apomorfina:ácido málico, con una concentración final de apomorfina de 2%. El pH de cada solución era 4,0, La tabla 5 muestra la composición de cada solución de sal orgánica de apomorfina.

Ejemplo 7. Preparación de formulaciones de apomorfina-glutamato con Tween-80

Las soluciones de apomorfina-glutamato se prepararon de la siguiente forma. Se disolvieron antioxidantes en agua para obtener una solución de antioxidantes al 1%. Se disolvió Tween-80 en la solución de antioxidantes para obtener una concentración final de Tween-80 al 4%. La solución de Tween/antioxidantes al 4% se diluyó más en solución de antioxidantes para obtener la concentración final deseada de Tween-80, La base de apomorfina y el ácido glutámico después se pesaron para obtener la relación molar deseada (p. ej., de 1:1 a 1:1,5). Se añadió la solución de Tween-80/antioxidantes preparada y la solución se agitó hasta que se produjo la disolución.

Tabla 5: Composición de sales de ácidos orgánicos de apomorfina

Formulación nº (%)	1	2 (1:1,2)	3 (1:1,2)	4	5	6 (1 eq)	7 (1/2 eq)	8	9	10
APO-GO (µl)										2500
APO base (mg)	50	50	50	25	50	50	50	50	25	
Ácido glutámico 14,7 mg/ml (µl)	1873	2250	2250	938						

Ácido aspártico 13,3 mg/ml (µl)					1875				938	
Ácido tartárico 15 mg/ml (µl)						1875	938			
Ácido málico 13,4 mg/ml (µl)								1875		
Meglumina 60 mg/ml (µl)			125			188				
Agua (µl)	627	250	125	1560	625	439	1562	625	1560	
Volumen total (µl)	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	
APO (mg/ml) esperado	20	20	20	10	20	20	20	20	10	10
pH	4,68	4,40	4,76	4,69	4,93	3,45	3,98	3,98	4,59	3,90

Ejemplo 8. Comparación de estabilidad entre soluciones de apomorfina-glutamato y soluciones de apomorfina-HCl disponibles en el mercado.

5 La estabilidad de formulaciones de apomorfina-glutamato que contenían apomorfina al 1%, se comparó con APO-
 GO®, una forma disponible en el mercado de solución de apomorfina-HCl 10 mg/ml (1%). Las comparaciones se
 hicieron en condiciones fisiológicas aproximadas por dilución de las soluciones a 1:10 con solución salina
 tamponada con fosfato, pH 7,5 (PBS). La tabla 6 muestra la composición de las soluciones de apomorfina-
 glutamato, denominadas ND1 y ND2, que se sintetizaron para la comparación con la solución de apomorfina-
 10 apomorfina-hidrocloruro disponible en el mercado. La tabla 7 muestra la estabilidad de la apomorfina en las soluciones
 de apomorfina-hidrocloruro y apomorfina-glutamato medida en miligramos de apomorfina por gramo de solución, en
 diferentes tiempos de medición, después de la síntesis de las soluciones de apomorfina-glutamato. La tabla 8
 muestra la producción de productos de degradación de la apomorfina en las soluciones formuladas en diferentes
 tiempos de medición. La tabla 9 muestra la estabilidad de la apomorfina en las soluciones de apomorfina-
 15 apomorfina-hidrocloruro y apomorfina-glutamato medida en miligramos de apomorfina por gramo de solución, en diferentes
 tiempos de medición, después de exposición a condiciones fisiológicas. La tabla 10 muestra la producción de
 productos de degradación de la apomorfina en las soluciones en diferentes tiempos de medición, después de
 exposición a condiciones fisiológicas. Los productos de degradación en las tablas 8 y 10 se muestran como un
 porcentaje del área del pico de la apomorfina medido por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Tabla 6: Composición de formulaciones de apomorfina-glutamato para el análisis de estabilidad.

Ingrediente (%)	ND1	ND2
Apo base (FW 267,32)	1,0	1,0
Ácido glutámico (FW 147,13)	0,8	0,8
Tween-80	0,5	2,0
Antioxidantes	0,6	0,6

20

Tabla 7: Estabilidad de la apomorfina (mg de apomorfina/g de solución) en soluciones de apomorfina-glutamato y apomorfina-hidrocloruro en diferentes tiempos de medición

ID muestra	t=0 horas	t=24 horas	t=6 días
ND1	9,9	10,0	10,0
ND2	10,0	10,1	10,1
Apo-Go®	11,8	ND	ND

ND = No determinado

Tabla 8: Productos de degradación de la apomorfina producidos en las formulaciones como porcentaje del área del pico (% del área del pico de apomorfina)

ID muestra	Desconocido t.a.: 5,5 min			Desconocido t.a.: 6,9 min		
	t=0 horas	t=24 horas	t=6 días	t=0 horas	t=24 horas	t=6 días
ND1	0,12	0,12	0,11	0,08	0,08	0,10
ND2	0,09	0,09	0,09	0,07	0,07	0,09
Apo-Go®	0	ND	ND	0,03	ND	ND

ND = No determinado

5 Tabla 9: Estabilidad de la apomorfina (mg de apomorfina/g de solución) después de exposición a condiciones fisiológicas (dilución 1:10 en PBS)

ID muestra	t=0 horas	t=24 horas	t=6 días
ND1	0,92	0,94	0,90
ND2	0,95	0,94	0,92
Apo-Go® en PBS + Tween-80 al 2%	1,10	1,04	0,27
Apo-Go® en PBS + Tween-80 al 0,5%	1,11	0,94	NA

NA = No aplicable; La concentración de apomorfina en la solución de Apo-Go® 6 días después de exposición a condiciones fisiológicas se muestra en gris.

Tabla 10: Productos de degradación de la apomorfina producidos en condiciones fisiológicas (dilución 1:10 en PBS) como porcentaje del área del pico (% del área del pico de apomorfina)

ID muestra	Desconocido t.a.: 5,5 min			Desconocido t.a.: 6,9 min			t.a.: 13,1 min	t.a.: 20,85 min
	t=0 horas	t=24 horas	t=6 días	t=0 horas	t=24 horas	t=6 días	t=6 días	t=6 días
ND1	0,14	0,15	0,14	0,08	0	0,12	0	0
ND2	0,09	0,10	0,09	0,07	0	0	0	0
Apo-Go® en PBS + Tween-80 al 2%	0,26	5,23	36,3	0,10	1,41	4,47	1,02	5,5
Apo-Go® en PBS + Tween-80 al 0,5%	0,23	12,77	NA	0,16	2,55	NA	NA	NA

10 NA = No aplicable; La concentración de apomorfina en la solución de Apo-Go® 1 y 6 días después de exposición a condiciones fisiológicas se muestran en gris.

15 Los resultados demuestran claramente que en condiciones fisiológicas la sal del ácido glutámico de la apomorfina era estable durante al menos 6 días a temperatura ambiente, mientras que el producto comercial APO-GO® era degradado en gran medida. Tween-80 en una concentración de 0,5% era suficiente para mantener la estabilidad química de la solución de apomorfina-glutamato, mientras que Tween-80 incluso al 2% no era suficiente para mantener la estabilidad química de la solución de apomorfina-HCl (APO-GO®).

Ejemplo 9. Análisis de los componentes de la formulación en la estabilidad de la solución de apomorfina-glutamato

20 Se ensayó el efecto de Tween-80, antioxidantes y la relación molar del ácido glutámico a apomorfina en la estabilidad física de las formulaciones de sal de apomorfina-glutamato en condiciones fisiológicas, diluyendo las formulaciones a 1:10 o 1:20 con PBS. La composición de cada una de las formulaciones ensayadas (F1-5) se muestra en la tabla 11. Cada componente se muestra como un porcentaje de la solución total.

Tabla 11: Formulaciones de sal de apomorfina-glutamato

Ingrediente (%)	F1	F2	F3	F4	F5
Apomorfina	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido glutámico	1,3	1,3	1,6	1,6	1,6
Tween-80	2,0	2,0	0	2,0	5,0
Antioxidantes	0	0,6	0,6	0,6	0,6
Apo:Glut (relación molar)	1:1,18		1:1,45		

5 Se diluyeron muestras de cada formulación en PBS recién preparado como se muestra en las tablas 12 y 13, Se diluyeron muestras de las formulaciones F1-F3 en PBS a 1:20 (Tabla 11). Se diluyeron muestras de las formulaciones F4 y F5 en PBS a 1:10 y 1:20, Se observó el aspecto de cada solución 20 minutos y 5 horas después de dilución, y se midieron el pH y la concentración de Tween.

Tabla 12: Observaciones de las formulaciones F1, F2 y F3 después de dilución 1:20

	Dilución 1:20		
	F1	F2	F3
20 minutos	Micelar	Transparente	Precipitado
5 horas	Azul/Precipitado	Precipitado	Precipitado
pH medido	7,45	7,34	7,31
Concentración de Tween-80 después de dilución	0,1	0,1	0

Tabla 13: Observaciones de las formulaciones F4 y F5 después de dilución 1:10 o 1:20

	Dilución 1:10		Dilución 1:20	
	F4	F5	F4	F5
2 horas	Micelar	Micelar	Transparente	Transparente
5 horas	Micelar	Micelar	Micelar	Micelar
pH medido	7,09	7,07	7,34	7,32
Concentración de Tween-80 después de dilución	0,1	0,25	0,1	0,25

10 Después de dilución de las formulaciones con PBS, las formulaciones eran físicamente estables durante al menos 5 horas solo si contenían Tween-80, antioxidantes y ácido glutámico en una relación molar mayor de 1:1,2, apomorfina:ácido glutámico. En ausencia de Tween-80 y con una relación molar de 1:1,18, apomorfina:ácido glutámico, las formulaciones no eran físicamente estables a un pH de 7 a 7,5 (véanse las tablas 11 y 12, formulación F3). En ausencia de antioxidantes, la solución se volvía azul (véanse las tablas 11 y 12, formulación F1).

15 Ejemplo 10. Análisis de inflamación de la piel después de administración subcutánea de formulaciones de apomorfina

20 Se administraron formulaciones que contenían apomorfina al 1% y ácido glutámico en una relación molar de 1:1,5, de forma continua por vía subcutánea a cerdos, a una velocidad de 4 ml/24 h mediante una minibomba. También se administró apomorfina-HCl al 1% (Apo-Go®) disponible en el mercado, por separado para permitir la comparación de los efectos generados por la administración de cada agente. La formulación de cada solución administrada se muestra en la tabla 14, Se recogieron muestras de piel a las 1, 2 o 3 semanas después de infusión y se sometieron a evaluación histopatológica. Los resultados se muestran en la tabla 15, Los sitios donde se infundieron las formulaciones de apomorfina-glutamato se caracterizaron por inflamación subcutánea de mínima a leve crónica,

mientras que la preparación comercial de apomorfina-HCl presentaba inflamación subcutánea grave con necrosis (véanse los recuadros en gris en la tabla 15). No había diferencia en la gravedad de las lesiones observadas entre los sitios donde se administraron formulaciones que contenían Tween-80 al 0,5% o 2% como se muestra en la fig. 3.

Tabla 14: Formulaciones para administración subcutánea

		Formulación n°		
		1	2	Apo-Go®
Ingrediente (%)	Apo base	1,00	1,00	-
	Apo-HCl	-	-	1,00
	Ácido glutámico	0,82	0,82	-
	Tween-80	0,50	2,00	-
	Antioxidantes	0,6	0,6	0,1

5

Tabla 15: Evaluación histológica de la piel expuesta a formulaciones de apomorfina

Recolección de muestra	3 semanas después de aplicación		2 semanas después de aplicación		1 semana después de aplicación		
	1	2	1	2	1	2	APO-GO®
	Tejido subcutáneo						
Inflamación crónica	2	1	1,5	2	1,75	1,5	4
Cavidad con material eosinofílico amorfo	0	0	0	0	0,25	0,25	0
Necrosis	0	0	0	0	0	0	2

Clasificación de los cambios histológicos: 0 = Sin cambio, 1 = Cambio mínimo, 2 = Cambio leve, 3 = Cambio moderado, 4 = Cambio notable

10 Como se muestra en las tablas 16, 17 y 18, el análisis por HPLC demostraba que la estabilidad de las formulaciones ensayadas que contenían Tween-80 al 0,5% o 2% (identificadas como ND1 y ND2) era similar entre 4 y 6 días después de la preparación. Las concentraciones medias de apomorfina (AVG mg/g) se muestran en gris en las tablas 16 y 17,

Tabla 16: Análisis de soluciones de apomorfina 4 días después de preparación de la formulación

ID muestra	Muestra	Peso (mg)	HPLC (ppm)	Dilución	Apomorfina (mg/g)	AVG (mg/g)	STDEV	RSD (%)
ND1	ts1	104,80	106,827	10	10,193	10,17	0,04	0,4
	ts2	103,60	105,046	10	10,140			
ND1a	ts1	102,90	103,895	10	10,097	10,10	NA	NA
ND2	ts1	100,01	99,409	10	9,940	9,97	0,04	0,4
	ts2	97,85	97,852	10	10,000			

15

Tabla 17: Análisis de soluciones de apomorfina 5 días después de preparación de la formulación

ID muestra	Muestra	Peso (mg)	HPLC (ppm)	Dilución	Apomorfina (mg/g)	AVG (mg/g)	STDEV	RSD (%)
ND1a	ts1	96,85	96,968	10	10,012	10,00	0,020	0,20

ES 2 715 028 T3

	ts2	100,46	100,305	10	9,985			
ND2	ts1	98,79	100,305	10	10,153	10,09	0,086	0,85
	ts2	97,40	97,708	10	10,032			

Tabla 18: Análisis de HPLC de soluciones de apomorfina a los 0 y 6 días después de preparación de la formulación

ID muestra	Desconocido t.a.: 5,5 min		Desconocido t.a.: 6,9 min	
	t=0	t=6 días	t=0	t=6 días
ND1	0,08	ND	0,08	ND
ND1a	0,09	0,095	0,08	0,105
ND2	0,09	0,095	0,075	0,105
ND - No determinado				

Ejemplo 11. Efecto de Tween-80 en la estabilidad de la solución de apomorfina

- 5 Se analizó el efecto de Tween-80 en la estabilidad física de formulaciones de apomorfina-HCl y formulaciones de apomorfina-glutamato. Todas las formulaciones ensayadas contenían combinaciones registradas de antioxidantes. Se registraron las observaciones en relación con el color de soluciones no diluidas y la evidencia de precipitación en esas soluciones, después de 4 días o 1 semana a 25°C. Además, se registraron las observaciones en relación con la evidencia de precipitación en soluciones diluidas, después de 4 días a 25°C. Se logró una dilución 1:20 de cada solución poniendo 2,85 ml de PBS 50 mM a pH 7,5 en un vial y añadiendo gota a gota 150 µl de cada solución no diluida. El efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-HCl no diluidas se muestra en la tabla 19, El efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-HCl diluidas 1:20 en PBS se muestra en la tabla 20, El efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-glutamato se muestra en la tabla 21, El efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-glutamato diluidas 1:20 en PBS se muestra en la tabla 22.

Tabla 19: Efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-HCl no diluidas

Ingrediente	Apomorfina-HCl al 1%, aumento de Tween-80 de 0% a 0,5%			Apomorfina-HCl al 2,5%, aumento de Tween-80 de 2% a 4%		
	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
Tween-80 (%)	0	0,25	0,50	2,00	3,00	4,00
Estabilidad después de 4 días a 25°C	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color <i>Precipitado</i>	Sin color <i>Precipitado</i>	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación
Estabilidad después de 1 semana a 25°C	Sin color <i>Precipitación muy ligera</i>	Sin color <i>Precipitado</i>	Sin color <i>Precipitado</i>	Sin color <i>Precipitado</i>	Sin color <i>Precipitación ligera</i>	Sin color <i>Precipitación muy ligera</i>

Tabla 20: Efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-HCl diluidas

Ingrediente	Apomorfina-HCl al 1%, Aumento de Tween-80 de 0% a 0,5%			Apomorfina-HCl al 2,5%, Aumento de Tween-80 de 2% a 4%		
	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
Tween-80 (%)	0	0,25	0,50	2,00	3,00	4,00

Aspecto después de 4 días a 25°C	<i>Ligera precipitación</i>	Micelar	Micelar	No micelar <i>Muy turbia</i>	No micelar <i>Muy turbia</i>	No micelar <i>Muy turbia</i>
----------------------------------	-----------------------------	---------	---------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Tabla 21: Efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-glutamato no diluidas

	Apomorfina-Glutamato al 1%, Aumento de Tween-80 de 0% a 0,5%			Apomorfina-Glutamato al 2,5%, Aumento de Tween-80 de 0% a 4%			
	F-7	F-8	F-9	F-10	F-11	F-12	F-13
Tween-80 (%)	0	0,25	0,50	0	2,00	3,00	4,00
Estabilidad después de 4 días a 25°C	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Muy ligeramente amarilla No precipitación	Muy ligeramente amarilla No precipitación	Muy ligeramente amarilla No precipitación	Muy ligeramente amarilla No precipitación
Estabilidad después de 1 semana a 25°C	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación	Sin color No precipitación

Tabla 22: Efecto de Tween-80 en la estabilidad de formulaciones de apomorfina-glutamato diluidas

	Apomorfina-Glutamato al 1%, Aumento de Tween-80 de 0% a 0,5%			Apomorfina-Glutamato al 2,5%, Aumento de Tween-80 de 0% a 4%			
	F-7	F-8	F-9	F-10	F-11	F-12	F-13
Tween-80 (%)	0	0,25	0,50	0	2,00	3,00	4,00
Aspecto después de 4 días a 25°C	<i>Precipitado</i>	Casi transparente	Micelar	Fuertemente <i>precipitado</i>	Micelar Turbia	Micelar Turbia	Micelar

5

La precipitación se producía en el plazo de 1 semana a temperatura ambiente en todas las formulaciones de apomorfina-HCl ensayadas, mientras que no se producía precipitación en ninguna de las formulaciones de apomorfina-glutamato ensayadas. Sin embargo, después de dilución a 1:20 con PBS, ambas sales de apomorfina precipitaban en ausencia de Tween (p. ej., véanse las formulaciones F-1, F-7 y F-10 en las tablas 20 y 22). La solución de apomorfina-HCl al 2,5% no se podía preparar sin Tween ya que no se disolvía.

10

Ejemplo 12. Comparación de estabilidad de la formulación de apomorfina-glutamato y apomorfina-HCl

Se usó UV-HPLC para analizar y comparar las estabildades químicas de las formulaciones de apomorfina-glutamato y apomorfina-HCl. La tabla 23 resume la recuperación de apomorfina después de 1 mes a 25°C de las formulaciones de sal de apomorfina que incluyen diferentes cantidades de Tween-80, Los resultados documentados en la tabla 23 muestran que la formulación de apomorfina-HCl es menos estable que las formulaciones de apomorfina-glutamato de la presente invención.

15

Tabla 23: Recuperación de apomorfina de la solución después de 1 mes a 25°C.

Sal de apomorfina	Tween-80 (%)	Recuperación de apomorfina (%)
Apomorfina+Ácido glutámico al 1%	0	99,0
Apomorfina+Ácido glutámico al 1%	0,50	101,7
Apomorfina+Ácido glutámico al 2,5%	0	94,6
Apomorfina+Ácido glutámico al 2,5%	2,00	98,0

ES 2 715 028 T3

Apomorfina+Ácido glutámico al 2,5%	3,00	98,3
Apomorfina+Ácido glutámico al 2,5%	4,00	95,0
Apomorfina-HCl al 1%	0	89,3
Apomorfina-HCl al 1%	0	89,5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende apomorfina, un aminoácido ácido y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la relación molar de la apomorfina al aminoácido ácido es de 1:0,5 a 1:2,5, preferiblemente de 1:1 a 1:1,5, en donde la composición
 - 5 a) es una solución,
 - b) tiene un pH mayor que 3 a 25°C, y
 - c) es adecuada para la administración subcutánea.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el aminoácido ácido es ácido aspártico, ácido glutámico, o una de sus combinaciones.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición tiene un pH entre 3,0 y 5,5, o entre 4,0 y 7,5, a 25°C.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos 1%, o de 1% a 4% en peso de apomorfina.
- 15 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición no tiene sustancialmente precipitación de sólidos, durante al menos 48 horas a 25°C, preferiblemente en donde dicha composición es acuosa.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende un aminoazúcar, preferiblemente meglumina, un aminoácido básico, preferiblemente arginina, uno o más antioxidantes, seleccionándose preferiblemente cada uno independientemente de ácido ascórbico, ascorbato-Na, L-cisteína, N-acetilcisteína (NAC), glutatión (GSH), Na₂-EDTA, Na₂-EDTA-Ca, bisulfito sódico, o una de sus combinaciones.
- 20 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende un tensioactivo, preferiblemente Tween-80.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende un anestésico local y/o un agente antiinflamatorio, preferiblemente en donde dicho anestésico local es un anestésico local basado en amida tal como lidocaína, prilocaína, bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína, mepivacaína, dibucaína y etidocina, o un anestésico local basado en éster tal como procaína, ametocaína, cocaína, benzocaína y tetracaína; y dicho agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como diclofenaco, ketorolaco, salicilatos ibuprofeno, piroxicam y bencidamina, o un agente antiinflamatorio esteroideo tal como prednisona, dexametasona, betametasona, prednisona hidrocortisona o una de sus sales.
- 25 9. Una composición farmacéutica líquida o semisólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o del movimiento, tal como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y acinesia, o una afección asociada con el mismo tal como alcoholismo, adicción de opiáceos y disfunción eréctil, preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 30

Fig. 1

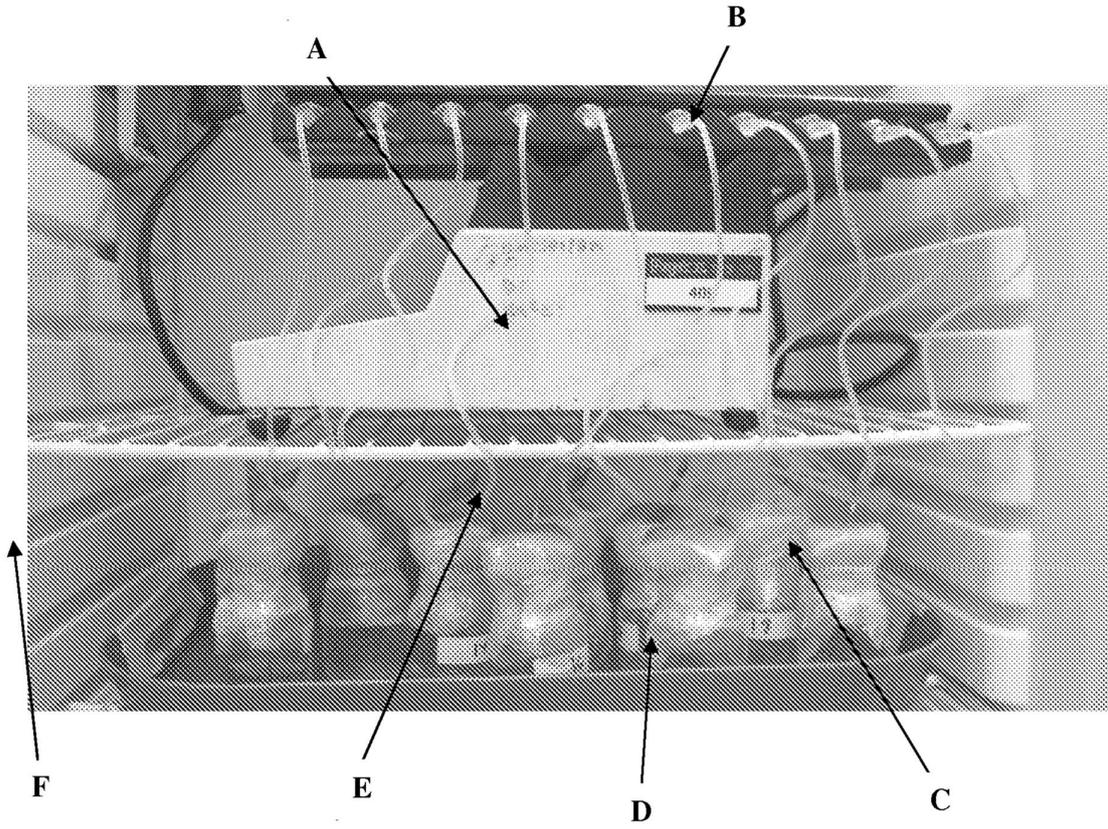


Fig. 2

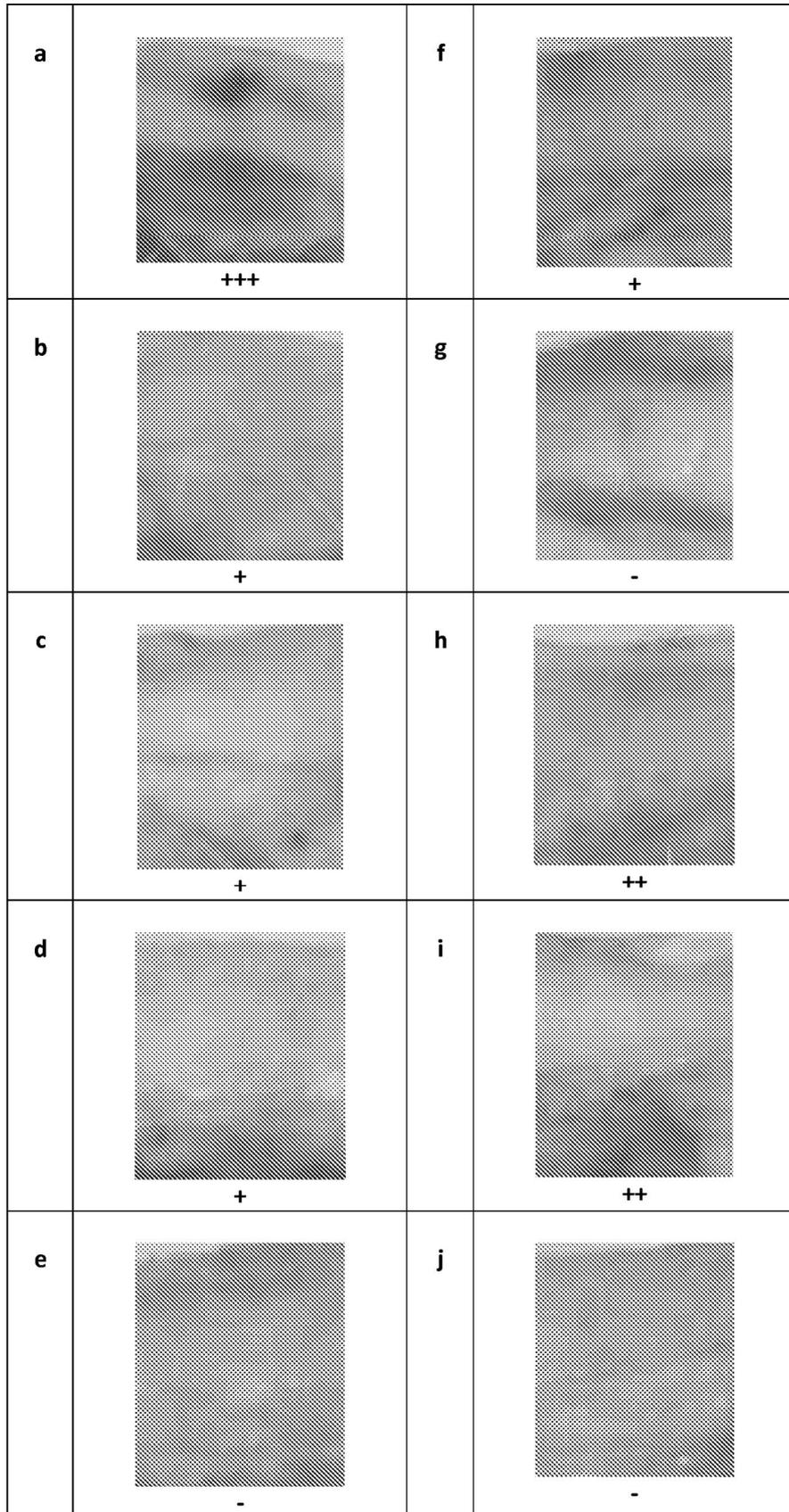


Fig. 3

