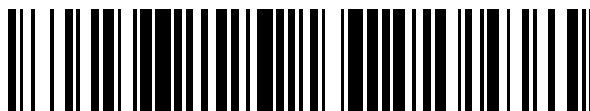


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 715**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02	(2006.01) A61K 31/48	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01) A61K 31/4985	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01) A61K 31/506	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01) A61F 13/00	(2006.01)
A61K 31/4045	(2006.01)	
A61K 31/485	(2006.01)	
A61K 31/473	(2006.01)	
A61K 31/381	(2006.01)	
A61K 31/428	(2006.01)	
A61K 31/4415	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011 PCT/US2011/065665**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12083269**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11848299 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2651357**

54 Título: **Películas sublinguales**

30 Prioridad:

09.05.2011 US 201161483864 P
16.12.2010 US 423858 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRYSON, NATHAN, JOHN;
GIOVINAZZO, ANTHONY, JOHN;
BARNHART, SCOTT, DAVID y
KOONS, MICHAEL, CLINTON

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 791 715 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

Películas sublinguales

5 **Antecedentes de la invención**

La invención se refiere a composiciones que incluyen un agonista de dopamina formuladas para administración sublingual y el uso de tales composiciones para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10 La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa progresiva del sistema nervioso central. El riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad y las personas afectadas normalmente son adultos mayores de 40 años. La enfermedad de Parkinson se produce en todas partes del mundo y afecta a más de 1,5 millones de personas solo en los Estados Unidos.

15 Aunque se desconoce la causa principal de la enfermedad de Parkinson, esta se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La sustancia negra es una porción del cerebro inferior o tronco cerebral que ayuda a controlar los movimientos voluntarios. Se cree que la escasez de dopamina en el cerebro causada por la pérdida de estas neuronas causa los síntomas observables de la enfermedad.

20 Los síntomas de la EP varían de un paciente a otro. El síntoma más frecuente es la escasez de movimiento y la rigidez, que se caracteriza por una rigidez aumentada de los músculos esqueléticos voluntarios. Los síntomas adicionales incluyen temblor de reposo, bradicinesia (lentitud de movimiento), equilibrio insuficiente y problemas para caminar. Los síntomas secundarios frecuentes incluyen depresión, alteración del sueño, mareo, encorvamiento de la postura, demencia, problemas con el habla, la respiración y la deglución. Los síntomas empeoran progresivamente con el tiempo y, finalmente, dan como resultado el fallecimiento.

25 Hay disponible diversos tratamientos terapéuticos para la EP. Quizás el más conocido sea la levodopa, un precursor de la dopamina. Aunque la administración de levodopa puede dar como resultado una mejora considerable de los síntomas, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios graves, incluyendo náuseas y vómitos. La administración simultánea de carbidopa con levodopa constituye una mejora significativa, inhibiendo la adición de carbidopa el metabolismo de la levodopa en el intestino, el hígado y otros tejidos, lo que permite, de este modo, que llegue más levodopa al cerebro. Otros agonistas de dopamina, tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol y andropinirol, también se usan para someter a tratamiento la enfermedad de Parkinson y se pueden administrar a pacientes con EP solos o en combinación con levodopa.

30 Muchos pacientes desarrollan movimientos coreiformes involuntarios que son el resultado de una activación excesiva de los receptores de dopamina. Estos movimientos normalmente afectan a la cara y las extremidades y pueden volverse muy graves. Tales movimientos desaparecen si se reduce la dosis del precursor de dopamina (por ejemplo, levodopa) o agonista de dopamina, pero normalmente esto hace que vuelva la rigidez. Además, el margen entre los efectos beneficiosos y no deseados parece resultar cada vez más estrecho a medida que se prolonga el período de tratamiento quimioterapéutico.

35 Una complicación adicional del tratamiento quimioterapéutico a largo plazo con agonistas de dopamina es el desarrollo de fluctuaciones veloces en el estado clínico, donde el paciente cambia repentinamente entre la movilidad y la inmovilidad durante períodos que varían de unos pocos minutos a unas pocas horas. Las fluctuaciones son de varios tipos generales. Los fenómenos de "esfumación de la respuesta" son deterioros en el alivio que proporciona una dosis de levodopa antes de que la siguiente dosis haga efecto (Van Laar T., CNS Drugs, 17:475 (2003)). Debido a que estos están relacionados con la pauta posológica de un paciente, tales períodos son a menudo relativamente predecibles (Dewey RB Jr., Neurology, 62 (suppl. 4):S3-S7 (2004)). Por el contrario, los fenómenos de "oscilaciones al azar" son transiciones repentinas de un período "de respuesta" de beneficio de la levodopa a un período de "ausencia de respuesta" de acinesia, rigidez y temblor que se producen en minutos o incluso segundos, (Swope DM., Neurology, 62 (suppl. 4):S27-S31 (2004)) sin ninguna relación perceptible con la pauta posológica de un paciente. Otros dos fenómenos son el efecto de "respuesta" retardado, en el que los efectos de la levodopa se retardan sustancialmente, y la insuficiencia de dosis (también conocida como efecto de "no respuesta" o dosis omitida), en la que no se produce ningún efecto en absoluto. Estos diversos estados de "ausencia de respuesta" pueden producir una pérdida de movilidad tan abrupta que el paciente se puede detener repentinamente mientras camina o no se puede levantar de una silla en la que se había sentado normalmente unos momentos antes.

40 Las inyecciones subcutáneas de apomorfina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones de las "oscilaciones al azar" de la enfermedad de Parkinson en un período de 5 a 15 minutos y duran de 45 a 90 minutos. Las pruebas han mostrado una inhibición constante de la acinesia del período de "ausencia de respuesta", una disminución de los requisitos diarios de la levodopa y, por consiguiente, una disminución de la cantidad de discinesias del período de "respuesta". Las ventajas sobre otros agonistas de dopamina incluyen un inicio de la acción rápido y una menor incidencia de complicaciones psicológicas. En un "tratamiento de rescate" en pacientes con fluctuaciones de "oscilaciones al azar", la apomorfina también tiene la ventaja sobre otros agonistas de dopamina de que esta tiene una semivida relativamente corta.

Se han estudiado numerosas formulaciones y vías de administración para la apomorfina y se ha hallado que el tratamiento con apomorfina se ve obstaculizado por diversas complicaciones. Por ejemplo, la administración oral de comprimidos de apomorfina ha requerido altas dosis para lograr el efecto terapéutico necesario porque la apomorfina administrada por esta vía experimenta un metabolismo rápido en el intestino delgado y/o, con la absorción, en el hígado; la administración sublingual de comprimidos de apomorfina causó una estomatitis grave con el uso prolongado con úlceras de la mucosa yugal en la mitad de los pacientes sometidos a tratamiento (véase Deffond y col., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 56:101 (1993)); y la administración intranasal produjo bloqueo nasal transitorio, sensación de ardor e hinchazón de nariz y labios (véase Koller y col., Neurology 62: S22 (2004)). Aunque las inyecciones subcutáneas de apomorfina han demostrado ser eficaces, una inyección mediante aguja es difícil para los pacientes de Parkinson debido al deterioro de la función motora. Además, un efecto secundario frecuente de la inyección subcutánea es el desarrollo de nódulos, que a menudo se infectan, lo que requiere un tratamiento antibiótico o desbridamiento quirúrgico (véase Prietz y col., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 65:709 (1998)).

Existe la necesidad de nuevas formulaciones de agonistas de dopamina que sean seguras, eficaces y fáciles de usar para un paciente con Parkinson.

El documento WO 2010/144817 A1 se refiere a una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, teniendo dicha forma de dosificación única una primera parte que comprende una sal de adición de ácido de apomorfina, o un profármaco de apomorfina, y una segunda parte que comprende un agente neutralizante del pH.

El documento WO 98/26763 A1 se refiere a un preparado farmacéutico con una forma farmacéutica en forma plana, de papel metalizado, de envoltorio o de oblea, para la aplicación y liberación de principios activos en la cavidad bucal, caracterizado por un contenido de apomorfina o una de sus sales terapéuticamente adecuadas.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa; en donde la primera capa comprende:

- (i) del 10 al 75 % (p/p) de apomorfina o una sal de adición de ácido de la misma;
- (ii) del 0,5 al 16 % (p/p) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y
- (iii) del 4 al 35 % (p/p) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa,

y la segunda capa comprende

- (i) un agente neutralizante del pH que es piridoxina, y
- (ii) del 15 al 50 % (p/p) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa.

La invención también se refiere a dicha composición para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas en un participante.

Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a las composiciones farmacéuticas para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante tratamiento.

Las "divulgaciones" o los "aspectos desvelados" que se encuentran fuera del alcance de las reivindicaciones y se describen en la descripción no son de acuerdo con la invención.

La divulgación presenta formulaciones sublinguales que incluyen un agonista de dopamina o una sal del mismo. Las formulaciones pueden resultar útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los temblores, el síndrome de las piernas inquietas, la disfunción sexual y los trastornos depresivos con los mismos.

En un aspecto desvelado, se presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película que incluye uno o más disgregantes (por ejemplo, materiales que favorecen la disgregación o disolución rápida en virtud de su solubilidad en agua, tales como los almidones hidrolizados, los azúcares y la glicerina, que pueden desempeñar una doble función como plastificante y disgregante) y un agente plastificante, teniendo la película una primera parte que incluye clorhidrato de apomorfina y una segunda parte que incluye agente neutralizante del pH, en donde la forma de

- dosificación única incluye de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg o de 8 a 20 mg de clorhidrato de apomorfina y el agente neutralizante del pH está presente en una cantidad suficiente para producir una solución que tiene un pH de entre 3,0 y 6,0, preferentemente entre 4,5 y 6,5, (por ejemplo, un pH de entre 2,5 y 4,5, 3,0 y 6,0, 3,5 y 6,5, 4,5 y 6,5 o 5,0 y 6,0) cuando la forma de dosificación única se coloca en agua sin tampón a un pH 7 (por ejemplo, el pH observado en un período de 5 minutos de la colocación de la forma de dosificación única en 1, 5 o 10 ml de agua sin tampón). La película puede incluir del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 1 ± 0,75 %, 2 ± 1,5 %, 3 ± 0,5 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) del uno o más disgregantes. En determinados aspectos desvelados, la forma de dosificación única incluye, además, un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa. En otros aspectos desvelados, la forma de dosificación única incluye, además, un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa. El agente neutralizante del pH puede ser una base orgánica (por ejemplo, piridoxina, meglumina o cualquier base orgánica descrita en el presente documento) o una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio o una base inorgánica descrita en el presente documento). En aspectos desvelados particulares, la forma de dosificación única incluye el 35 ± 5 % (p/p) de disgregante, de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg o de 8 a 20 mg de clorhidrato de apomorfina y piridoxina presente en una cantidad suficiente para producir una solución que tiene un pH de entre 4,5 y 6,5, cuando la forma de dosificación única se coloca en agua sin tampón a un pH 7.
- En un aspecto desvelado relacionado, se presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película que incluye: (i) clorhidrato de apomorfina; (ii) un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y (iii) un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa, en donde la forma de dosificación única incluye de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg o de 8 a 20 mg de clorhidrato de apomorfina.
- Un aspecto desvelado presenta, además, una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película bicapa que tiene una primera capa y una segunda capa, incluyendo la segunda capa un agente neutralizante del pH e incluyendo la primera capa: (i) clorhidrato de apomorfina; (ii) un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y (iii) un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa, en donde la forma de dosificación única incluye de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg o de 8 a 20 mg de clorhidrato de apomorfina y el agente neutralizante del pH está presente en una cantidad suficiente para producir una solución que tiene un pH de entre 3,0 y 6,0, preferentemente entre 4,5 y 6,5, (por ejemplo, un pH de entre 2,5 y 4,5, 3,0 y 6,0, 3,5 y 6,5, 4,5 y 6,5 o 5,0 y 6,0) cuando la forma de dosificación única se coloca en agua sin tampón a un pH 7 (por ejemplo, el pH observado en un período de 5 minutos de la colocación de la forma de dosificación única en 1, 5 o 10 ml de agua sin tampón). El agente neutralizante del pH puede ser una base orgánica (por ejemplo, piridoxina, meglumina o cualquier base orgánica descrita en el presente documento) o una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio o una base inorgánica descrita en el presente documento). En aspectos desvelados particulares, la forma de dosificación única incluye un antioxidante, el 1 ± 0,5 % (p/p) de monoestearato de glicerol, el 35 ± 5 % (p/p) de disgregante, de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg o de 8 a 20 mg de clorhidrato de apomorfina y piridoxina presente en una cantidad suficiente para producir una solución que tiene un pH de entre 4,5 y 6,5, cuando la forma de dosificación única se coloca en agua sin tampón a un pH 7.
- En un aspecto desvelado de cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única puede incluir del 0,2 al 5 % (p/p) (por ejemplo, el 0,5 ± 0,25 %, 0,75 ± 0,25 %, 1 ± 0,5 %, 1,5 ± 0,5 %, 2 ± 0,5 %, 2,5 ± 0,5 %, 3 ± 0,5 %, 3,5 ± 0,5 %, 4 ± 0,5 % o 5 ± 0,5 % (p/p)) de un potenciador de la permeación (por ejemplo, un tensioactivo iónico, tensioactivo no iónico, polisorbato, derivados del tocoferol, poloxámero, monoglicérido, diglicérido, ácido graso, alcohol graso, mezclas de los mismos o cualquier potenciador de la permeación descrito en el presente documento). En aspectos desvelados particulares, el potenciador de la permeación es el monoestearato de glicerol. En otro aspecto desvelado de cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única puede incluir un antioxidante (por ejemplo, del 0,05 al 2,5 % (p/p) (por ejemplo, el 0,05 ± 0,025 %, 0,1 ± 0,075 %, 0,3 ± 0,1 %, 0,5 ± 0,25 %, 0,75 ± 0,25 %, 1 ± 0,5 %, 1,5 ± 0,5 %, 2 ± 0,5 % o 2,5 ± 0,5 % (p/p)) de metabisulfito o cualquier antioxidante descrito en el presente documento. En determinados aspectos desvelados de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única puede incluir, además, del 3 al 18 % (p/p) (por ejemplo, del 3 al 12 %, el 3 ± 1 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 3 %, 12 ± 3 %, 15 ± 3 % o 18 ± 3 % (p/p)) de agente plastificante, tal como un poliol (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, glicerol, propilen glicol o polietilen glicol), ácido oleico o triacetina. En aspectos desvelados particulares de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única puede incluir del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 1 ± 0,75 %, 2 ± 1,5 %, 3 ± 0,5 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de almidón hidrolizado. El almidón hidrolizado puede ser

una dextrina, una maltodextrina o cualquier almidón hidrolizado descrito en el presente documento. En otro aspecto desvelado más de cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias, la forma de dosificación única puede tener una biodisponibilidad sublingual mayor del 40 % (por ejemplo, una biodisponibilidad sublingual del 40 al 70 %, del 45 al 85 %, del 55 al 95 %, del 65 al 100 %, del 70 al 100 %, del 70 al 99 %, del 75 al 100 %, del 75 al 99 % o del 80 al 99 %). En aspectos desvelados particulares, cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias descritas en el presente documento puede tener un $T_{m\acute{a}x}$ de 10 a 25 minutos (por ejemplo, de 9 ± 3 , 10 ± 3 , 11 ± 3 , 12 ± 3 , 13 ± 3 , 14 ± 3 , 15 ± 3 , 16 ± 3 , 17 ± 3 , 18 ± 3 , 20 ± 3 , 22 ± 3 , 24 ± 3 o 25 ± 3 minutos). En otro aspecto desvelado más de cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única, después de la administración sublingual a un participante, produce una concentración de apomorfina circulante promedia de al menos 3 ng/ml dentro de un período de 5 a 15 minutos después de la administración. Por ejemplo, la forma de dosificación única puede producir una concentración circulante promedia de 3 a 6 ng/ml en un período de 7 a 10 minutos, de 5 a 10 ng/ml en un período de 5 a 10 minutos, de 7 a 12 ng/ml en un período de 5 a 10 minutos, de 10 a 16 ng/ml en un período de 5 a 10 minutos, de 3 a 6 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 5 a 10 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 7 a 12 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 10 a 16 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 3 a 6 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos, de 5 a 10 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos, de 7 a 12 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos o de 10 a 16 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos después de la administración. En un aspecto desvelado de cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única, cuando se administra por vía sublingual a un participante, es no irritante (por ejemplo, es no irritante usando el ensayo del Ejemplo 7). En un aspecto desvelado particular de cualquiera de las formas farmacéuticas unitarias anteriores, la forma de dosificación única es una película individual empaquetada en un papel metalizado de aluminio revestido de plástico sellado, en donde la forma de dosificación única es estable durante un período de al menos 2 meses, 4 meses o 6 meses a 40 °C (por ejemplo, incolora usando el ensayo descrito en el Ejemplo 8).

Un aspecto desvelado presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, teniendo la forma de dosificación única una primera parte que incluye una sal de adición de ácido de un agonista de dopamina y una segunda parte que incluye un agente neutralizante del pH, en donde el agonista de dopamina se selecciona de bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol y sales de adición de ácido de los mismos. En particular, la forma de dosificación única es una gragea, una pastilla, un comprimido, una película o una tira.

Un aspecto desvelado presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película que incluye: (i) del 10 al 75 % (p/p) (por ejemplo, del 30 al 75 %, el 10 ± 5 %, 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 %, 65 ± 5 %, 70 ± 5 % o 75 ± 5 % (p/p)) de agonista de dopamina o una sal de adición de ácido del mismo; (ii) del 0,5 al 16 % (p/p) (por ejemplo, del 0,5 al 10 %, el $0,5 \pm 0,1$ %, $1 \pm 0,5$ %, $2 \pm 0,75$ %, 3 ± 1 %, 5 ± 1 %, 6 ± 2 %, 7 ± 3 %, 8 ± 3 %, 9 ± 3 %, 12 ± 3 % o 16 ± 3 % (p/p)) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa (por ejemplo, 5 ± 3 , 8 ± 3 , 10 ± 3 , 15 ± 5 , 18 ± 5 , 22 ± 6 , 28 ± 6 , 34 ± 8 , 44 ± 8 o 50 ± 10 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y (iii) del 4 al 35 % (p/p) (por ejemplo, del 4 al 20 %, el 4 ± 2 %, $5 \pm 2,5$ %, $7,5 \pm 3$ %, $10 \pm 3,5$ %, 14 ± 5 %, 18 ± 5 %, 20 ± 6 %, 25 ± 6 %, 30 ± 6 % o 35 ± 6 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa. En determinados aspectos desvelados, la película tiene una superficie recubierta con un agente neutralizante del pH (por ejemplo, un recubrimiento o una formación de polvo fino de una base inorgánica u orgánica). En otros aspectos desvelados más, la forma de dosificación única, cuando se coloca en 1 ml de agua sin tampón a un pH 7, da como resultado una solución que tiene un pH entre 2,5 y 6,5, preferentemente entre 4,5 y 6,5, (por ejemplo, un pH de entre 2,5 y 4,5, 3,0 y 6,0, 3,5 y 6,5, 4,5 y 6,5 o 5,0 y 6,0) y tiene una biodisponibilidad sublingual mayor del 40 % (por ejemplo, una biodisponibilidad sublingual del 40 al 70 %, del 45 al 85 %, del 55 al 95 %, del 65 al 100 %, del 70 al 100 %, del 70 al 99 %, del 75 al 100 %, del 75 al 99 % o del 80 al 99 %). En aspectos desvelados particulares, el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, un profármaco de apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol y sales de adición de ácido de los mismos.

En un aspecto desvelado relacionado, se presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película bicapa que tiene una primera capa y una segunda capa, incluyendo la primera capa: (i) del 10 al 75 % (p/p) (por ejemplo, del 30 al 75 %, el 10 ± 5 %, 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 %, 65 ± 5 %, 70 ± 5 % o 75 ± 5 % (p/p)) de agonista de dopamina o una sal de adición de ácido del mismo; (ii) del 0,5 al 16 % (p/p) (por ejemplo, del 0,5 al 10 %, el $0,5 \pm 0,1$ %, $1 \pm 0,5$ %, $2 \pm 0,75$ %, 3 ± 1 %, 5 ± 1 %, 6 ± 2 %, 7 ± 3 %, 8 ± 3 %, 9 ± 3 %, 12 ± 3 % o 16 ± 3 % (p/p)) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa (por ejemplo, 5 ± 3 , 8 ± 3 , 10 ± 3 , 15 ± 5 , 18 ± 5 , 22 ± 6 , 28 ± 6 , 34 ± 8 , 44 ± 8 o 50 ± 10 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y (iii) del 4 al 35 % (p/p) (por ejemplo, del 4 al 20 %, el 4 ± 2 %, $5 \pm 2,5$ %, $7,5 \pm 3$ %, $10 \pm 3,5$ %, 14 ± 5 %, 18 ± 5 %, 20 ± 6 %, 25 ± 6 %, 30 ± 6 % o 35 ± 6 % (p/p)) de un polímero de peso

molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa y en donde la segunda capa incluye un agente neutralizante del pH y del 15 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa. En determinadas realizaciones, la segunda capa incluye del 6 al 65 % (p/p) (por ejemplo, del 10 al 50 %, el 6 ± 2 %, 8 ± 2 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 % o 65 ± 5 % (p/p)) de agente neutralizante del pH. En aspectos desvelados particulares, la forma de dosificación única es una película tricapa que incluye dos capas externas de agonista de dopamina y una capa interna neutralizante del pH. En aspectos desvelados particulares, el agonista de dopamina se selecciona de apomorfinina, un profármaco de apomorfinina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol y sales de adición de ácido de los mismos. En realizaciones particulares, la forma de dosificación única incluye un antioxidante, el 1 ± 0,5 % de monoestearato de glicerol, el 35 ± 5 % (p/p) de almidón hidrolizado y el 4 ± 2 % (p/p) de piridoxina, en donde la primera capa incluye el 10 ± 5 % (p/p) de clorhidrato de apomorfinina, el 2 ± 0,75 % (p/p) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa y el 30 ± 6 % (p/p) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa.

Un aspecto desvelado presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película que incluye: (i) del 10 al 75 % (p/p) (por ejemplo, del 30 al 75 %, el 10 ± 5 %, 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 %, 65 ± 5 %, 70 ± 5 % o 75 ± 5 % (p/p)) de apomorfinina, un profármaco de apomorfinina o una sal de adición de ácido del mismo; (ii) del 0,5 al 16 % (p/p) (por ejemplo, del 0,5 al 10 %, el 0,5 ± 0,1 %, 1 ± 0,5 %, 2 ± 0,75 %, 3 ± 1 %, 5 ± 1 %, 6 ± 2 %, 7 ± 3 %, 8 ± 3 %, 9 ± 3 %, 12 ± 3 % o 16 ± 3 % (p/p)) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa (por ejemplo, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 o 50 ± 10 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y (iii) del 4 al 35 % (p/p) (por ejemplo, del 4 al 20 %, el 4 ± 2 %, 5 ± 2,5 %, 7,5 ± 3 %, 10 ± 3,5 %, 14 ± 5 %, 18 ± 5 %, 20 ± 6 %, 25 ± 6 %, 30 ± 6 % o 35 ± 6 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa. En determinados aspectos desvelados, la película tiene una superficie recubierta con un agente neutralizante del pH (por ejemplo, un recubrimiento o una formación de polvo fino de una base inorgánica u orgánica). En otros aspectos desvelados más, la forma de dosificación única, cuando se coloca en 1 ml de agua sin tampón a un pH 7, da como resultado una solución que tiene un pH entre 2,5 y 6,5, preferentemente entre 4,5 y 6,5, (por ejemplo, un pH de entre 2,5 y 4,5, 3,0 y 6,0, 3,5 y 6,5, 4,5 y 6,5 o 5,0 y 6,0) y tiene una biodisponibilidad sublingual mayor del 40 % (por ejemplo, una biodisponibilidad sublingual del 40 al 70 %, del 45 al 85 %, del 55 al 95 %, del 65 al 100 %, del 70 al 100 %, del 70 al 99 %, del 75 al 100 %, del 75 al 99 % o del 80 al 99 %).

La invención presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película bicapa que tiene una primera capa y una segunda capa, incluyendo la primera capa: (i) del 10 al 75 % (p/p) (por ejemplo, del 30 al 75 %, el 10 ± 5 %, 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 %, 65 ± 5 %, 70 ± 5 % o 75 ± 5 % (p/p)) de apomorfinina, un profármaco de apomorfinina (dado como referencia) o una sal de adición de ácido del mismo; (ii) del 0,5 al 16 % (p/p) (por ejemplo, del 0,5 al 10 %, el 0,5 ± 0,1 %, 1 ± 0,5 %, 2 ± 0,75 %, 3 ± 1 %, 5 ± 1 %, 6 ± 2 %, 7 ± 3 %, 8 ± 3 %, 9 ± 3 %, 12 ± 3 % o 16 ± 3 % (p/p)) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa (por ejemplo, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 o 50 ± 10 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y (iii) del 4 al 35 % (p/p) (por ejemplo, del 4 al 20 %, el 4 ± 2 %, 5 ± 2,5 %, 7,5 ± 3 %, 10 ± 3,5 %, 14 ± 5 %, 18 ± 5 %, 20 ± 6 %, 25 ± 6 %, 30 ± 6 % o 35 ± 6 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa y en donde la segunda capa incluye un agente neutralizante del pH que es piridoxina y del 15 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa. En determinadas realizaciones, la segunda capa incluye del 6 al 65 % (p/p) (por ejemplo, del 10 al 50 %, el 6 ± 2 %, 8 ± 2 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 % o 65 ± 5 % (p/p)) de agente neutralizante del pH que es piridoxina. En realizaciones particulares, la forma de dosificación única es una película tricapa que incluye

dos capas externas de apomorfina y una capa interna neutralizante del pH.

5 En determinadas realizaciones de los aspectos anteriores, la película incluye, además, del 3 al 18 % (p/p) (por ejemplo, del 3 al 12 %, el 3 ± 1 %, 5 ± 2 %, $7,5 \pm 2,5$ %, 10 ± 3 %, 12 ± 3 %, 15 ± 3 % o 18 ± 3 % (p/p)) de agente plastificante, tal como un poliol (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, glicerol, propilen glicol o polietilen glicol), ácido oleico o triacetina.

10 En realizaciones particulares de los aspectos anteriores, la película o una capa de la película incluye, además, del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el $1 \pm 0,75$ %, $2 \pm 1,5$ %, $3 \pm 0,5$ %, 5 ± 2 %, $7,5 \pm 2,5$ %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de almidón hidrolizado. El almidón hidrolizado puede ser una dextrina, una maltodextrina o cualquier almidón hidrolizado descrito en el presente documento.

15 Las películas de la invención pueden incluir un antioxidante. Por ejemplo, las películas o una capa de una película bicapa pueden incluir del 0,05 al 2,5 % (p/p) (por ejemplo, el $0,05 \pm 0,025$ %, $0,1 \pm 0,075$ %, $0,3 \pm 0,1$ %, $0,5 \pm 0,25$ %, $0,75 \pm 0,25$ %, $1 \pm 0,5$ %, $1,5 \pm 0,5$ %, $2 \pm 0,5$ % o $2,5 \pm 0,5$ % (p/p)) de metabisulfito o cualquier antioxidante descrito en el presente documento.

20 Las películas de la invención pueden tener un $T_{m\acute{a}x}$ de 10 a 25 minutos (por ejemplo, 9 ± 3 , 10 ± 3 , 11 ± 3 , 12 ± 3 , 13 ± 3 , 14 ± 3 , 15 ± 3 , 16 ± 3 , 17 ± 3 , 18 ± 3 , 20 ± 3 , 22 ± 3 , 24 ± 3 o 25 ± 3 minutos).

25 Las películas de la invención pueden incluir del 0,2 al 5 % (p/p) (por ejemplo, el $0,5 \pm 0,25$ %, $0,75 \pm 0,25$ %, $1 \pm 0,5$ %, $1,5 \pm 0,5$ %, $2 \pm 0,5$ %, $2,5 \pm 0,5$ %, $3 \pm 0,5$ %, $3,5 \pm 0,5$ %, $4 \pm 0,5$ % o $5 \pm 0,5$ % (p/p)) de un potenciador de la permeación (por ejemplo, un tensioactivo iónico, tensioactivo no iónico, polisorbato, derivados del tocoferol, poloxámero, monoglicérido, diglicérido, ácido graso, alcohol graso, mezclas de los mismos o cualquier potenciador de la permeación descrito en el presente documento). En realizaciones particulares, el potenciador de la permeación es el monoestearato de glicerol.

30 Las películas de la invención pueden incluir un polímero de peso molecular bajo seleccionado de hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxietil celulosa. Por ejemplo, la hidroxipropil metilcelulosa puede tener de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % de sustitución de metoxilo y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % de sustitución de hidroxipropilo.

35 Las películas de la invención pueden incluir un polímero de peso molecular alto seleccionado de hidroxipropil metil celulosa e hidroxietil celulosa. Por ejemplo, el polímero de peso molecular alto puede ser una hidroxipropil metil celulosa que tenga de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % de sustitución de metoxilo y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % de sustitución de hidroxipropilo. El polímero de peso molecular alto puede ser una hidroxietil celulosa que tenga un peso molecular promedio en peso de 60 kDa a 1.000 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa).

En realizaciones particulares, la primera capa se separa de la segunda capa mediante una barrera (por ejemplo, una tercera capa).

45 En la invención, el agente neutralizante del pH es piridoxina.

50 En las películas desveladas que incluyen un agente neutralizante del pH, en determinados aspectos desvelados, el agente neutralizante del pH es una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de aluminio, aluminosilicatos, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hierro, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, 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, mezclas de los mismos y cualquier base inorgánica descrita en el presente documento). En otros aspectos desvelados más, el agente neutralizante del pH es una base orgánica (por ejemplo, sales de acetato, sales de citrato, sales de estearato, sales de laurato, sales de propionato, sales de lactato, sales de succinato, sales de oxalato, sales de tartrato, sales de glicolato, sales de galacturonato, sales de glucuronato, sales de alginato, sales de sorbato, sales de caprilato, carboximetil celulosa, poliácridato y mezclas de los mismos y aminas, tales como meglumina, lisina, Eudragit E, dietanolamina, glicina, citrato, acetato, histidina, N-metil glucamina y tris(hidroximetil)aminometano, mezclas de los mismos o cualquier base orgánica descrita en el presente documento). En aspectos desvelados particulares, la base tiene un pKa de 2,5 a 9,5 (por ejemplo, un pKa de $2 \pm 0,5$, $2,5 \pm 1$, $3 \pm 1,5$, 4 ± 2 , 5 ± 2 , 6 ± 2 , 7 ± 1 o un pKa de 4,5 a 8,5).

65 Un aspecto desvelado presenta un kit que incluye: (i) una película monocapa; (ii) un agente neutralizante del pH; y (iii) instrucciones para la administración de la primera película y el agente neutralizante del pH simultáneamente a un participante.

Las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de agonista de dopamina que tengan un tamaño de

partícula eficaz de 0,5 µm a 50 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 1 µm a 10 µm, 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, de 2 µm a 6 µm, de 0,5 µm a 25 µm, de 0,5 µm a 20 µm o de 5 µm a 12 µm). En aspectos desvelados particulares, las formulaciones incluyen partículas de agonista de dopamina que contienen apomorfina, un profármaco de apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido.

En realizaciones particulares de la invención, las formulaciones incluyen partículas que contienen apomorfina o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido.

Las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de agonista de dopamina que tengan un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 100 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 90 µm, de 10 µm a 80 µm, de 10 µm a 70 µm, de 10 µm a 60 µm, de 10 µm a 50 µm, de 20 µm a 100 µm, de 30 µm a 100 µm, de 40 µm a 100 µm, de 20 µm a 70 µm o de 20 µm a 60 µm). En aspectos desvelados particulares, las formulaciones incluyen partículas de agonista de dopamina que contienen un profármaco de apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido. En realizaciones particulares de la invención, las formulaciones incluyen partículas que contienen apomorfina o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido.

En determinadas otras realizaciones en las que el agonista de dopamina es apomorfina o una sal de adición de ácido de la misma, o aspectos desvelados, las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de agonista de dopamina que tengan un tamaño de partícula eficaz de 20 nm a 1 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz 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). En realizaciones particulares de la invención, las formulaciones incluyen partículas que contienen apomorfina o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido. En aspectos desvelados particulares, las formulaciones incluyen partículas de agonista de dopamina que contienen un profármaco de apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido.

Las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de apomorfina que tengan un tamaño de partícula eficaz de 0,5 µm a 50 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 1 µm a 10 µm, 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, de 2 µm a 6 µm, de 0,5 µm a 25 µm, de 0,5 µm a 20 µm o de 5 µm a 12 µm).

Las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de apomorfina que tengan un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 100 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 90 µm, de 10 µm a 80 µm, de 10 µm a 70 µm, de 10 µm a 60 µm, de 10 µm a 50 µm, de 20 µm a 100 µm, de 30 µm a 100 µm, de 40 µm a 100 µm, de 20 µm a 70 µm o de 20 µm a 60 µm).

En determinadas otras realizaciones, las formulaciones sublinguales pueden incluir partículas de apomorfina que tengan un tamaño de partícula eficaz de 20 nm a 1 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz 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).

Otro aspecto desvelado presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, incluyendo la forma de dosificación única de 2 a 60 mg de un profármaco de apomorfina (por ejemplo, de 2 a 15 mg, de 10 a 50 mg, de 12 a 30 mg, de 20 a 50 mg, de 15 a 30 mg o de 35 a 50 mg de un profármaco de apomorfina) en forma de partículas de apomorfina que tienen un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 100 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 90 µm, de 10 µm a 80 µm, de 10 µm a 70 µm, de 10 µm a 60 µm, de 10 µm a 50 µm, de 20 µm a 100 µm, de 30 µm a 100 µm, de 40 µm a 100 µm, de 20 µm a 70 µm o de 20 µm a 60 µm). La forma de dosificación única puede ser una gragea, una pastilla, un comprimido, una película o una tira que incluya el profármaco de apomorfina en su forma de base libre. En otras realizaciones y aspectos más, la forma de dosificación única es una formulación de película descrita en el presente documento.

Otro aspecto más presenta una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, incluyendo la forma de dosificación única partículas de agonista de dopamina partículas de agonista de dopamina que tienen un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 100 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 10 µm a 90 µm, de 10 µm a 80 µm, de 10 µm a 70 µm, de 10 µm a 60 µm, de 10 µm a 50 µm, de 20 µm a 100 µm, de 30 µm a 100 µm, de 40 µm a 100 µm, de 20 µm a 70 µm o de 20 µm a 60 µm). La forma de dosificación única puede ser una gragea, una pastilla, un comprimido, una película o una tira que incluya el agonista de dopamina en su forma de base libre. En otras realizaciones y aspectos más, la forma de dosificación única es una formulación de película descrita en el presente documento. En aspectos desvelados particulares, las formulaciones incluyen partículas de agonista de dopamina que contienen un profármaco de apomorfina, bromocriptina,

cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido. En realizaciones particulares, las formulaciones incluyen partículas que contienen apomorfina o partículas formadas a partir de sus sales de adición de ácido.

5 En determinadas realizaciones, la formulación sublingual incluye partículas de apomorfina y las partículas de apomorfina incluyen una sal de adición de ácido de apomorfina o un profármaco de apomorfina (dado como referencia). La sal de adición de ácido puede ser clorhidrato de apomorfina o cualquier sal de adición de ácido descrita en el presente documento. Como alternativa, en un aspecto de referencia, la sal de adición de ácido puede ser la sal de clorhidrato de un profármaco de apomorfina o cualquier otra sal de adición de ácido descrita en el presente documento.

15 En una realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 2 a 60 mg de apomorfina, un profármaco de apomorfina (en un aspecto de referencia) o una sal de adición de ácido del mismo (por ejemplo, de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg, de 6 a 15 mg, de 8 a 20 mg, de 10 a 25 mg, de 12 a 30 mg, de 20 a 35 mg, de 25 a 40 mg o de 30 a 40 mg de apomorfina, un profármaco de apomorfina (en un aspecto de referencia) o una sal de adición de ácido del mismo). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener $1 \pm 0,5$ mg, 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, 40 ± 5 mg, 45 ± 5 mg, 50 ± 5 mg, 55 ± 5 mg o 60 ± 5 mg de apomorfina, un profármaco de apomorfina (en un aspecto de referencia) o una sal de adición de ácido del mismo.

25 En otro aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye una sal de adición de ácido de ropinirol. En aspectos desvelados particulares, la composición farmacéutica incluye la sal clorhidrato de ropinirol.

30 En otro aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica es una película que incluye una solución sólida de una sal de adición de ácido del agonista de dopamina (por ejemplo, una solución sólida de un profármaco de apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o una sal de adición de ácido de los mismos). En otra realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores de la invención, la composición farmacéutica es una película que incluye una solución sólida de una sal de adición de ácido de apomorfina.

35 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,1 a 40 mg de ropinirol o una sal de adición de ácido del mismo (por ejemplo, de 0,1 a 2 mg, de 1 a 5 mg, de 4 a 10 mg, de 6 a 15 mg, de 8 a 20 mg, de 10 a 25 mg, de 12 a 30 mg, de 20 a 35 mg, de 25 a 40 mg o de 30 a 40 mg de ropinirol o una sal de adición de ácido del mismo). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener $0,5 \pm 0,25$ mg, 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 ropinirol o una sal de adición de ácido del mismo.

45 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,2 a 20 mg de bromocriptina o una sal de adición de ácido de la misma (por ejemplo, de 0,2 a 2 mg, de 0,5 a 3 mg, de 1 a 4 mg, de 3 a 7 mg, de 6 a 11 mg, de 9 a 15 mg, de 13 a 18 mg o de 16 a 20 mg de bromocriptina o una sal de adición de ácido de la misma). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener $0,2 \pm 0,1$ mg, $0,5 \pm 0,25$ mg, $1 \pm 0,5$ mg, $2 \pm 0,5$ mg, 3 ± 1 mg, $4 \pm 1,5$ mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg o 20 ± 5 mg de bromocriptina o una sal de adición de ácido de la misma.

50 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 2 a 20 mg de cabergolina o una sal de adición de ácido de la misma (por ejemplo, de 0,2 a 2 mg, de 0,5 a 3 mg, de 1 a 4 mg, de 3 a 7 mg, de 6 a 11 mg, de 9 a 15 mg, de 13 a 18 mg o de 16 a 20 mg de cabergolina o una sal de adición de ácido de la misma). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener $0,2 \pm 0,1$ mg, $0,5 \pm 0,25$ mg, $1 \pm 0,5$ mg, $2 \pm 0,5$ mg, 3 ± 1 mg, $4 \pm 1,5$ mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg o 20 ± 5 mg de cabergolina o una sal de adición de ácido de la misma.

60 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,5 a 30 mg de dihidroergocriptina o una sal de adición de ácido de la misma (por ejemplo, de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg, de 6 a 15 mg, de 8 a 12 mg, de 10 a 15 mg, de 15 a 25 mg o de 20 a 30 mg de dihidroergocriptina o una sal de adición de ácido de la misma). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener $1 \pm 0,5$ mg, 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 o 30 ± 5 mg de dihidroergocriptina o una sal de adición de ácido de la misma.

65 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica

5 está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,05 a 10 mg de lisurida o una sal de adición de ácido de la misma (por ejemplo, de 0,05 a 0,5 mg, de 0,4 a 1 mg, de 0,8 a 1,5 mg, de 1 a 2 mg, de 1,5 a 3 mg, de 2,5 a 5 mg o de 5 a 10 mg de lisurida o una sal de adición de ácido de la misma). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener 0,1 ± 0,05 mg, 0,3 ± 0,1 mg, 0,4 ± 0,1 mg, 0,5 ± 0,1 mg, 1 ± 0,5 mg, 2 ± 1 mg, 3 ± 1 mg, 5 ± 2 mg, 7 ± 2 mg, 9 ± 2 mg o 10 ± 2 mg de lisurida o una sal de adición de ácido de la misma.

10 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,5 a 75 mg de piribedilo o una sal de adición de ácido del mismo (por ejemplo, de 0,5 a 5 mg, de 4 a 10 mg, de 6 a 15 mg, de 8 a 12 mg, de 10 a 15 mg, de 15 a 25 mg, de 20 a 30 mg, de 35 a 45 mg, de 40 a 50 mg o de 50 a 75 mg de piribedilo o una sal de adición de ácido del mismo). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener 1 ± 0,5 mg, 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, 40 ± 10 mg, 50 ± 10 mg o 75 ± 20 mg de piribedilo o una sal de adición de ácido del mismo.

15 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,05 a 10 mg de pergolida o una sal de adición de ácido de la misma (por ejemplo, de 0,05 a 0,5 mg, de 0,4 a 1 mg, de 0,8 a 1,5 mg, de 1 a 2 mg, de 1,5 a 3 mg, de 2,5 a 5 mg o de 5 a 10 mg de pergolida o una sal de adición de ácido de la misma). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener 0,1 ± 0,05 mg, 0,3 ± 0,1 mg, 0,4 ± 0,1 mg, 0,5 ± 0,1 mg, 1 ± 0,5 mg, 2 ± 1 mg, 3 ± 1 mg, 5 ± 2 mg, 7 ± 2 mg, 9 ± 2 mg o 10 ± 2 mg de pergolida o una sal de adición de ácido de la misma.

25 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,1 a 20 mg de pramipexol o una sal de adición de ácido del mismo (por ejemplo, de 0,1 a 0,5 mg, de 0,2 a 2 mg, de 0,5 a 3 mg, de 1 a 4 mg, de 3 a 7 mg, de 6 a 11 mg, de 9 a 15 mg, de 13 a 18 mg o de 16 a 20 mg de pramipexol o una sal de adición de ácido del mismo). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener 0,2 ± 0,1 mg, 0,5 ± 0,25 mg, 1 ± 0,5 mg, 2 ± 0,5 mg, 3 ± 1 mg, 4 ± 1,5 mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg o 20 ± 5 mg de pramipexol o una sal de adición de ácido del mismo.

30 En un aspecto desvelado de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que incluye de 0,1 a 100 mg o de 0,1 a 20 mg de rotigotina o una sal de adición de ácido de la misma (por ejemplo, de 0,1 a 0,5 mg, de 0,2 a 2 mg, de 0,5 a 3 mg, de 1 a 4 mg, de 3 a 7 mg, de 6 a 11 mg, de 9 a 15 mg, de 13 a 18 mg o de 16 a 20 mg de rotigotina o una sal de adición de ácido de la misma). Por ejemplo, cada forma de dosificación única puede contener 0,2 ± 0,1 mg, 0,5 ± 0,25 mg, 1 ± 0,5 mg, 2 ± 0,5 mg, 3 ± 1 mg, 4 ± 1,5 mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg o 20 ± 5 mg de rotigotina o una sal de adición de ácido de la misma.

40 En una realización particular de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación única, cuando se administra por vía sublingual a un participante, es no irritante.

45 En otra realización más de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, en donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, un profármaco de apomorfina (dado como referencia) o una sal del mismo, después de la administración sublingual a un participante, la forma de dosificación única produce una concentración de apomorfina circulante promedia de al menos 3 ng/ml dentro de un período de 5 a 15 minutos después de la administración. Por ejemplo, la forma de dosificación única puede producir una concentración circulante promedia de 3 a 6 ng/ml en un período de 7 a 10 minutos, de 5 a 10 ng/ml en un período de 5 a 10 minutos, de 7 a 12 ng/ml en un período de 5 a 10 minutos, de 10 a 16 ng/ml en un período de 5 a 10 minutos, de 3 a 6 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 5 a 10 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 7 a 12 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 10 a 16 ng/ml en un período de 7 a 15 minutos, de 3 a 6 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos, de 5 a 10 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos, de 7 a 12 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos o de 10 a 16 ng/ml en un período de 15 a 20 minutos después de la administración.

55 En otra realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación única, cuando se coloca en 1 ml de agua sin tampón a un pH 7, da como resultado una solución que tiene un pH entre 2,5 y 8,0, preferentemente entre 4,5 y 6,5, (por ejemplo, un pH de entre 2,5 y 4,5, 3,0 y 6,5, 3,5 y 7,5, 4,5 y 8,0 o 6,5 y 8,0). Por ejemplo, las películas de la invención pueden incluir una capa neutralizante que controle el pH de la composición farmacéutica disuelta y produzca un valor de pH predeterminado con la disolución.

60 En otra realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la forma de dosificación única tiene una biodisponibilidad sublingual mayor del 40 % (por ejemplo, una biodisponibilidad sublingual del 40 al 70 %, del 45 al 85 %, del 55 al 95 %, del 65 al 100 %, del 70 al 100 %, del 70 al 99 %, del 75 al 100 %, del 75 al 99 % o del 80 al 99 %).

65 La invención presenta, además, el tratamiento de trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas o el temblor, en un participante mediante la administración por vía sublingual de una composición farmacéutica de la invención al participante en una cantidad eficaz para someter a

tratamiento al participante.

La invención también presenta el alivio de la discinesia en un participante que padece la enfermedad de Parkinson mediante la administración por vía sublingual de una composición farmacéutica de la invención al participante en una cantidad eficaz para aliviar la discinesia.

La invención también presenta el alivio de la acinesia en un participante que padece la enfermedad de Parkinson mediante la administración por vía sublingual de una composición farmacéutica de la invención al participante en una cantidad eficaz para aliviar la acinesia.

La invención presenta el tratamiento de la disfunción sexual en un participante mediante la administración por vía sublingual de una composición farmacéutica de la invención al participante en una cantidad eficaz para someter a tratamiento al participante.

La invención también presenta el tratamiento de un trastorno depresivo en un participante mediante la administración por vía sublingual de una composición farmacéutica de la invención al participante en una cantidad eficaz para someter a tratamiento al participante.

En una realización de cualquiera de los métodos anteriores, el método incluye, además, la administración de una cantidad eficaz de un agente antiemético (por ejemplo, nicotina, sulfato de lobelina, pipamazina, clorhidrato de oxipendilo, ondansetrón, clorhidrato de buclizina, clorhidrato de ciclizina, dimenhidrinato, escopolamina, metopimazina, clorhidrato de benzaïnamina o clorhidrato de difenidol).

Un aspecto desvelado presenta un método de preparación de una película bicapa que tiene una primera capa y una segunda capa, incluyendo el método:

(i) formar una primera solución viscosa mediante el mezclado de una solución acuosa que incluye un disolvente orgánico volátil con (a) del 30 al 75 % (p/p) (por ejemplo, el 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 %, 65 ± 5 %, 70 ± 5 % o 75 ± 5 % (p/p)) de agonista de dopamina o una sal de adición de ácido del mismo (por ejemplo, apomorfina, un profármaco de apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o una sal de adición de ácido de los mismos); (b) del 0,5 al 16 % (p/p) (por ejemplo, del 0,5 al 10 %, el 0,5 ± 0,1 %, 1 ± 0,5 %, 2 ± 0,75 %, 3 ± 1 %, 5 ± 1 %, 6 ± 2 %, 7 ± 3 %, 8 ± 3 %, 9 ± 3 %, 12 ± 3 % o 16 ± 3 % (p/p)) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa (por ejemplo, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 o 50 ± 10 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; (c) del 4 al 35 % (p/p) (por ejemplo, del 4 al 20 %, el 4 ± 2 %, 5 ± 2,5 %, 7,5 ± 3 %, 10 ± 3,5 %, 14 ± 5 %, 18 ± 5 %, 20 ± 6 %, 25 ± 6 %, 30 ± 6 % o 35 ± 6 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; (d) del 3 al 18 % (p/p) (por ejemplo, del 3 al 12 %, el 3 ± 1 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 3 %, 12 ± 3 %, 15 ± 3 % o 18 ± 3 % (p/p)) de un agente plastificante; y (e) del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 1 ± 0,75 %, 2 ± 1,5 %, 3 ± 0,5 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de almidón hidrolizado;

(ii) verter la primera solución viscosa sobre un soporte inerte y secar la solución para formar una primera capa de película;

(iii) formar una segunda solución viscosa mediante el mezclado de una solución acuosa que incluye un disolvente orgánico volátil con (a) del 15 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; (b) del 6 al 65 % (p/p) (por ejemplo, del 10 al 50 %, el 6 ± 2 %, 8 ± 2 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 % o 65 ± 5 % (p/p)) de agente neutralizante del pH; (c) del 3 al 18 % (p/p) (por ejemplo, del 3 al 12 %, el 3 ± 1 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 3 %, 12 ± 3 %, 15 ± 3 % o 18 ± 3 % (p/p)) de un agente plastificante; y (d) del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 1 ± 0,75 %, 2 ± 1,5 %, 3 ± 0,5 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de almidón hidrolizado;

(iv) verter la segunda solución viscosa sobre un soporte inerte y secar la solución para formar una segunda capa de película;

(v) poner en contacto las caras de la primera capa de película y la segunda capa de película con un disolvente orgánico volátil, presionar las caras en conjunto de tal manera que el disolvente orgánico volátil se intercala entre la primera capa de película y la segunda capa de película y secar las capas para formar una película bicapa. Las realizaciones en las que el agonista de dopamina es apomorfina y el agente neutralizante del pH es piridoxina son de acuerdo con la invención.

Un aspecto desvelado presenta un método de preparación de una película bicapa que tiene una primera capa y una segunda capa, incluyendo el método:

- (i) formar una primera solución viscosa mediante el mezclado de una solución acuosa que incluye un disolvente orgánico volátil con (a) del 30 al 75 % (p/p) (por ejemplo, el 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 %, 65 ± 5 %, 70 ± 5 % o 75 ± 5 % (p/p)) de apomorfina, un profármaco de apomorfina o una sal de adición de ácido del mismo; (b) del 0,5 al 16 % (p/p) (por ejemplo, del 0,5 al 10 %, el 0,5 ± 0,1 %, 1 ± 0,5 %, 2 ± 0,75 %, 3 ± 1 %, 5 ± 1 %, 6 ± 2 %, 7 ± 3 %, 8 ± 3 %, 9 ± 3 %, 12 ± 3 % o 16 ± 3 % (p/p)) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa (por ejemplo, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 o 50 ± 10 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; (c) del 4 al 35 % (p/p) (por ejemplo, del 4 al 20 %, el 4 ± 2 %, 5 ± 2,5 %, 7,5 ± 3 %, 10 ± 3,5 %, 14 ± 5 %, 18 ± 5 %, 20 ± 6 %, 25 ± 6 %, 30 ± 6 % o 35 ± 6 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; (d) del 3 al 18 % (p/p) (por ejemplo, del 3 al 12 %, el 3 ± 1 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 3 %, 12 ± 3 %, 15 ± 3 % o 18 ± 3 % (p/p)) de un agente plastificante; y (e) del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 1 ± 0,75 %, 2 ± 1,5 %, 3 ± 0,5 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de almidón hidrolizado;
- (ii) verter la primera solución viscosa sobre un soporte inerte y secar la solución para formar una primera capa de película;
- (iii) formar una segunda solución viscosa mediante el mezclado de una solución acuosa que incluye un disolvente orgánico volátil con (a) del 15 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 15 ± 5 %, 20 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa (por ejemplo, de 60 kDa a 500 kDa, de 60 kDa a 1.000 kDa, de 80 kDa a 120 kDa, de 100 kDa a 300 kDa, de 220 kDa a 500 kDa o de 400 kDa a 800 kDa) seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; (b) del 6 al 65 % (p/p) (por ejemplo, del 10 al 50 %, el 6 ± 2 %, 8 ± 2 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 %, 50 ± 5 %, 55 ± 5 %, 60 ± 5 % o 65 ± 5 % (p/p)) de agente neutralizante del pH; (c) del 3 al 18 % (p/p) (por ejemplo, del 3 al 12 %, el 3 ± 1 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 3 %, 12 ± 3 %, 15 ± 3 % o 18 ± 3 % (p/p)) de un agente plastificante; y (d) del 1 al 50 % (p/p) (por ejemplo, el 1 ± 0,75 %, 2 ± 1,5 %, 3 ± 0,5 %, 5 ± 2 %, 7,5 ± 2,5 %, 10 ± 2 %, 14 ± 3 %, 18 ± 4 %, 22 ± 5 %, 25 ± 5 %, 30 ± 5 %, 35 ± 5 %, 40 ± 5 %, 45 ± 5 % o 50 ± 5 % (p/p)) de almidón hidrolizado;
- (iv) verter la segunda solución viscosa sobre un soporte inerte y secar la solución para formar una segunda capa de película;
- (v) poner en contacto las caras de la primera capa de película y la segunda capa de película con un disolvente orgánico volátil, presionar las caras en conjunto de tal manera que el disolvente orgánico volátil se intercala entre la primera capa de película y la segunda capa de película y secar las capas para formar una película bicapa. Las realizaciones en las que el agonista de dopamina es apomorfina y el agente neutralizante del pH es piridoxina son de acuerdo con la invención.

El disolvente orgánico volátil (por ejemplo, un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición de entre 20 °C y 80 °C) puede incluir acetona, etanol, alcohol de isopropilo, éter de dietilo, butanol, propanol, acetato de etilo o combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones del método, el agente plastificante es un poliol (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, glicerol, propileno glicol o polietileno glicol), ácido oleico o triacetina. En realizaciones particulares del método, el almidón hidrolizado es una dextrina o una maltodextrina. El método se puede usar para producir cualquier película bicapa de la invención descrita en el presente documento.

En otras realizaciones más del método, el agonista de dopamina es apomorfina (de la invención) o profármaco de apomorfina (dado como referencia). Por ejemplo, la apomorfina o el profármaco de apomorfina (dado como referencia) puede ser una sal de adición de ácido de apomorfina, tal como clorhidrato de apomorfina. El clorhidrato de apomorfina se puede moler para producir un material que tenga un tamaño de partícula eficaz de 0,5 µm a 50 µm (por ejemplo, un tamaño de partícula eficaz de 1 µm a 10 µm, 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, de 2 µm a 6 µm, de 0,5 µm a 25 µm, de 0,5 µm a 20 µm o de 5 µm a 12 µm) antes de la adición del clorhidrato de apomorfina a la mezcla de la Etapa (i).

En una realización de cualquiera de los métodos y las composiciones anteriores en los que el agonista de dopamina incluye apomorfina o profármaco de apomorfina (dado como referencia), la apomorfina, el profármaco de apomorfina (dado como referencia) o la sal del mismo es una mezcla racémica de isómeros R y S o enriquecida en isómero R, es decir, la relación de isómero R respecto a S en la totalidad de la apomorfina en la composición, o la totalidad de la apomorfina que se administra, es de 5:1 a 1.000:1, de 10:1 a 10.000:1 o de 100:1 a 100.000:1 o sobre la totalidad de isómeros de apomorfina en la composición es de al menos el 98 % de isómero R, el 99 % de isómero R, el 99,5 %

de isómero R, el 99,9 % de isómero R o está libre de cualquier cantidad observable de isómero S.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método de administración de una dosificación sublingual de agonista de dopamina a un paciente.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "partícula de apomorfinina" se refiere a micropartículas o nanopartículas que contienen apomorfinina, un profármaco de apomorfinina o sales del mismo.

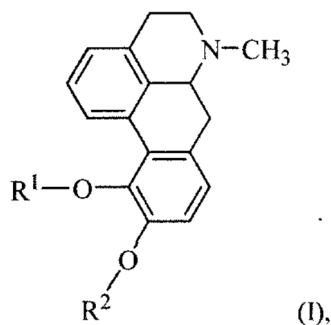
10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "partícula de agonista de dopamina" se refiere a micropartículas o nanopartículas que contienen un agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfinina, un profármaco de apomorfinina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, piribedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol o una sal de adición de ácido de los mismos).

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "concentración circulante promedia" se refiere a la concentración en plasma promedia de apomorfinina en el tiempo t observada en un grupo de participantes después de la administración sublingual de una forma de dosificación única particular de la invención. Por ejemplo, entre 20 participantes, la concentración circulante promedia de apomorfinina 10 minutos después de la administración sublingual de la forma de dosificación única 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 apomorfinina en la dosificación unitaria.

20 Por "trastorno depresivo" se entiende cualquier trastorno psicológico o psiquiátrico asociado a los síntomas del estado de ánimo depresivo. Los trastornos depresivos que se pueden someter a tratamiento se pueden caracterizar por una inhibición o reducción de la función dopaminérgica en el núcleo accumbens, por ejemplo, depresión mayor, distimia, trastorno bipolar (depresión maníaca) y trastorno de estrés postraumático.

25 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "tamaño de partícula eficaz" y "tamaño de partícula" se usan indistintamente y se refieren a una mezcla de partículas que tiene una distribución en la que el 50 % de las partículas están por debajo y el 50 % de las partículas están por encima de una medición definida. El "tamaño de partícula eficaz" se refiere a la mediana del diámetro ponderada en volumen tal como se mide mediante un método de dispersión de luz/láser o equivalente, en donde el 50 % de las partículas, en volumen, tiene un diámetro menor, mientras que el 50 % en volumen tiene un diámetro mayor. El tamaño de partícula eficaz se puede medir mediante técnicas convencionales de medición del tamaño de partícula bien conocidas por aquellos expertos en la materia. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de luz (por ejemplo, con un Microtrac UPA 150), difracción láser y centrifugación en disco.

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "profármaco de apomorfinina" se refiere a los ésteres y glucósidos de apomorfinina de Fórmula (I):



40 y sales de adición de ácido de los mismos. En la Fórmula I, cada uno de R¹ y R² es, independientemente, H, C(O)-R₃, C(O)-OR₃ o un glucósido de un monosacárido u oligosacárido; o R¹ y R² se combinan con los átomos de oxígeno a los que estos se enlazan para formar un acetal cíclico, un cetel cíclico, un carbonato cíclico (es decir, -C(O)-O-C(O)-) o un glucósido de ortoéster; y R₃ es un hidrocarburo cíclico, de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono, que está opcionalmente saturado (es decir, un alquilo C₁₋₁₂), incluye uno o más enlaces dobles de carbono-carbono (es decir, un alqueno C₂₋₁₂) y/o incluye uno o más enlaces triples de carbono-carbono (es decir, un alquino C₂₋₁₂). Por ejemplo, los glucósidos de apomorfinina pueden ser glucósidos de restos glucosídicos de cadena lineal o ramificada que contienen 1-20 unidades glucosídicas. Los glucósidos de apomorfinina y los glucósidos de ortoéster se pueden sintetizar tal como se describe en la publicación PCT n.º WO/2003/080074. Los ésteres de apomorfinina, los acetales cíclicos y los cetales cíclicos se pueden sintetizar usando métodos análogos a aquellos descritos en la patente estadounidense n.º 4.687.773, Borgman y col., J. Med. Chem., 19:717 (1976) y la publicación PCT n.º WO/2005/099702. Los ésteres de carbonato de apomorfinina se pueden preparar tal como se describe en Atkinson y col., J. Pharma. Sci. 65:1685 (1976) y en Campbell y col., Neuropharmacology 21:953 (1982). Los profármacos de apomorfinina que se pueden usar en las formas farmacéuticas unitarias desveladas incluyen, sin

limitación, O,O'-diacetilapomorfina, O,O'-dipropionilapomorfina, O,O'-diisobutirilapomorfina, O,O'-dipivaloilapomorfina, O,O'-dibenzoilapomorfina, carbonato de apomorfina, dietilcarbonato de apomorfina, metileno acetal de apomorfina, etil acetal de apomorfina, dimetil acetal de apomorfina y sales de adición de ácido de los mismos.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "no irritante" se refiere a composiciones farmacéuticas de la invención que, usando el ensayo de irritación descrito en el Ejemplo 7, bien: (i) después de la administración al carrillo bucal no raspado, presentan una irritación que es igual a o menor que la observada en una película de control ácido sin tampón que produce un pH local de menos de 3 después de la administración a, y disolución en, un abazón; y/o (ii) después de la administración al carrillo bucal raspado, presentan un tiempo de curación que es igual a o menor que el observado en una película de control ácido sin tampón que produce un pH local de menos de 3 después de la administración a, y disolución en, un abazón.

15 Tal como se usa en el presente documento, el "agente neutralizante del pH" se refiere a cualquier componente básico presente en las formas farmacéuticas unitarias. Los agentes neutralizantes del pH que se pueden usar en las formas farmacéuticas unitarias desveladas incluyen bases orgánicas (por ejemplo, aminas), bases inorgánicas (por ejemplo, óxidos, hidróxidos, carbonatos o fosfatos) y mezclas de las mismas. El agente neutralizante del pH está normalmente presente en una cantidad suficiente para producir una solución que tenga un pH de entre 2,5 y 8,0, preferentemente entre 4,5 y 6,5, cuando la forma de dosificación única se coloca en 1 ml de agua sin tampón a un pH 7. De acuerdo con la invención, el agente neutralizante del pH es piridoxina.

25 Tal como se usa en el presente documento, la "disfunción sexual" se refiere a trastornos del orgasmo, el tiempo de respuesta, la eyaculación, la nocicepción, la excitación y erección congestiva, el deterioro vasculogénico o el libido. En los individuos de género masculino, la forma de disfunción sexual es normalmente la disfunción eréctil, la incapacidad de lograr y mantener una erección suficiente para el acto sexual. Los individuos de género femenino también pueden tener disfunciones sexuales de excitación y orgasmo que aumentan con la edad y se asocian a la presencia de factores de riesgo vascular y la aparición de la menopausia. Se cree que algunos de los mecanismos vasculares y musculares que contribuyen a la erección del pene en el individuo de género masculino implican factores vasculogénicos similares en las respuestas genitales femeninas. La disfunción sexual femenina incluye la incapacidad de alcanzar o mantener las respuestas de hinchazón-lubricación vaginal de la excitación sexual hasta la finalización de la actividad sexual.

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "biodisponibilidad sublingual" se refiere a la biodisponibilidad sublingual promedia del agonista de dopamina formulado tal como se describe en el presente documento y administrado por vía sublingual en un estudio de 5 o más conejos, en comparación con el 100 % de la biodisponibilidad del agonista de dopamina administrado por vía subcutánea. La biodisponibilidad sublingual se puede determinar a partir de un estudio farmacocinético, tal como se describe en el Ejemplo 2.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término " $T_{m\acute{a}x}$ " se refiere al tiempo promedio, después de la administración sublingual de un agonista de dopamina formulado tal como se describe, hasta la concentración circulante máxima en un estudio de 5 o más conejos. El $T_{m\acute{a}x}$ se puede determinar a partir de un estudio farmacocinético, tal como se describe en el Ejemplo 2.

45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "someter a tratamiento" se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. Por "prevenir la enfermedad" se entiende el tratamiento profiláctico de un paciente que aún no está enfermo, pero que es susceptible a, o de otro modo está en riesgo de contraer, una enfermedad particular. Por "someter a tratamiento la enfermedad" o el uso para el "tratamiento terapéutico" se entiende la administración del tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad para mejorar la enfermedad y mejorar el estado del paciente. Por tanto, en las reivindicaciones y realizaciones, el tratamiento es la administración a un participante con fines terapéuticos o profilácticos.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente Descripción detallada, los Dibujos y las Reivindicaciones.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que representa el perfil farmacocinético de las películas A, B y C en comparación con la apomorfina administrada por vía subcutánea (véanse los Ejemplos 1 y 2).

60 La Figura 2 es un gráfico que representa el perfil farmacocinético de las películas D y E en comparación con la apomorfina administrada por vía subcutánea (véanse los Ejemplos 1 y 2).

La Figura 3 es un gráfico que representa el perfil farmacocinético de las películas F, G y H en comparación con la apomorfina administrada por vía subcutánea (véanse los Ejemplos 1 y 2).

La Figura 4 es un gráfico que representa el perfil farmacocinético de las películas J y K en comparación con la apomorfina administrada por vía subcutánea (véanse los Ejemplos 1 y 2).

65 Descripción detallada

5 La invención se define en las reivindicaciones. Se presentan formulaciones sublinguales de agonistas de dopamina. Las formulaciones pueden resultar útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los temblores (entre otros trastornos del movimiento), la disfunción sexual y los trastornos depresivos con los mismos. Las películas pueden ser una capa individual (aspecto de referencia) o una bicapa (es decir, una forma de dosificación única que tenga una primera capa que incluya una sal de adición de ácido de apomorfina o un profármaco de apomorfina y una segunda capa que incluya un agente neutralizante del pH), tal como se define en las reclamaciones.

10 Las fluctuaciones en la discapacidad motora y las discinesias son un problema significativo en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Parkinson. En las últimas fases de la enfermedad de Parkinson, muchos pacientes desarrollan crisis graves de "ausencia de respuesta", donde, a pesar de continuar tomando su medicación, estos experimentan períodos en los que pierden la capacidad de moverse (por ejemplo, los pacientes desarrollan bradicinesia (lentitud de movimiento) o acinesia (incapacidad para moverse)). Estas crisis de "ausencia de respuesta" normalmente se producen de 3 a 4 veces al día.

15 La apomorfina tiene un inicio de acción veloz que es ideal para su uso como tratamiento de rescate en períodos de "ausencia de respuesta" resistentes al tratamiento en la enfermedad de Parkinson. Otros agonistas de dopamina también pueden resultar útiles.

20 Mediante el uso de las formulaciones sublinguales de la invención, un participante que padece los efectos de la enfermedad de Parkinson en fase intermedia o fase tardía puede ser capaz de reconocer la aparición de sus síntomas de "ausencia de respuesta" y ser capaz de recibir una dosis sublingual de una formulación de la invención para aliviar la discinesia asociada a tales crisis de "ausencia de respuesta". Las formulaciones sublinguales son fáciles de administrar para un participante con habilidades motoras afectadas y pueden aliviar a un participante con Parkinson de la necesidad de un cuidador, que de otro modo podría ser necesario para administrar una forma farmacéutica inyectable de apomorfina al comienzo de una crisis de "ausencia de respuesta".

25 Las formulaciones sublinguales de la invención pueden aumentar la biodisponibilidad del agonista de dopamina, prolongar la estabilidad, en determinados casos, del agonista de dopamina y/o mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento con agonista de dopamina. Las formulaciones pueden producir una absorción veloz del agonista de dopamina en el participante, permitiendo que las crisis de discinesia se sometan a tratamiento por sí solas. Además, la comodidad con la que estas formulaciones sublinguales se pueden administrar por sí solas proporciona una ventaja significativa a los pacientes gravemente enfermos, tales como aquellos con la enfermedad de Parkinson en fase intermedia o fase tardía.

30 Tal como se define en las reivindicaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionar una forma farmacéutica oral sólida de disolución veloz y absorción veloz que incluya (i) una forma de sal de ácido de un agonista de dopamina y (ii) un agente modificador del pH. Normalmente, la sal de adición de ácido tiene una alta solubilidad en agua, lo que ayuda a lograr una disolución rápida, un requisito previo para una absorción rápida. La absorción transcelular pasiva es la vía principal de absorción de los agonistas de dopamina en la cavidad sublingual. La absorción pasiva se produce mediante la división de la forma neutra, de base libre o no ionizada del agonista de la dopamina en los tejidos y a través de las membranas celulares y, por lo tanto, se determina parcialmente mediante los 2 factores clave: (i) la abundancia de la especie neutra de agonista de dopamina, que se impulsa mediante el equilibrio de la forma ionizada (forma de sal) y la forma no ionizada, que es una función del pH local y el pKa del agonista de dopamina; y (ii) la lipofilia de la especie neutra de agonista de dopamina. La inclusión del agente modificador del pH ayuda a mantener un pH y favorecer la desprotonación de la forma ionizada (forma de sal), lo que aumenta, por tanto, la fracción de especie no ionizada y lo que aumenta la velocidad de absorción.

35 Otro beneficio de las formulaciones de la invención es que estas pueden ser no irritantes en el sitio de administración. Se cree que la irritación durante la administración sublingual o nasal de un agonista de dopamina aparece, en algunos casos, debido a la absorción de la forma neutra del agonista de dopamina en ausencia de un modificador del pH. La absorción transcelular pasiva de la especie neutra a partir del equilibrio natural de la especie ionizada y no ionizada provoca un desplazamiento del mismo equilibrio para reponer la concentración de la solución de la especie neutra de agonista de dopamina. En teoría, tal desplazamiento podría conducir al agotamiento del agonista de la solución, lo que da como resultado la liberación del ácido y una reducción en el pH local. El pH más bajo, a su vez, puede causar irritación local, especialmente en el caso de una administración crónica y de dosis repetidas.

40 Los detalles adicionales sobre la manera en que se preparan y usan las formulaciones sublinguales de la invención se proporcionan a continuación y en los Ejemplos.

Agonistas de dopamina

45 Los agonistas de dopamina que se pueden usar en las composiciones y los métodos de la divulgación incluyen, sin limitación, agonistas de dopamina de cornezuelo de centeno y no de cornezuelo de centeno, tales como

bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, pibedilo, pergolida, pramipexol, rotigotina, ropinirol y sales de adición de ácido de los mismos. En la invención, el agonista de la dopamina es apomorfina. Los agonistas de dopamina se pueden formular tal como se describe en los Ejemplos.

5 Películas monocapa y bicapa

Las películas de la invención no son diferentes de las películas usadas, por ejemplo, para preparar los desodorantes bucales Listerine® PocketPak®.

10 Las películas pueden incluir una capa (dada como referencia), dos capas o más. Si están en dos capas, la adaptada para adherirse al tejido de la mucosa se puede denominar "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 de la lengua de un usuario. Los componentes de la capa externa podrían ser, por sí mismos, menos
15 pasará a partes completamente disueltas o partes que serán arrastradas por los procesos normales de limpieza en el tejido de la mucosa en cuestión. En la formación de dos capas, la difusión o el proceso de formación en sí mismo pueden proporcionar un gradiente en las cantidades de componentes en la transición entre las dos capas. Las dos capas se pueden utilizar para separar componentes (por ejemplo, una capa ácida que contenga agonista de dopamina y una capa neutralizante del pH con tampón), que, en conjunto pueden potenciar la absorción, reducir la
20 irritación y/o mejorar la estabilidad del agonista de dopamina, pero que de otro modo pueden ser incompatibles en determinadas formulaciones que requieran una estabilidad a largo plazo (es decir, vida útil). Las dos capas de componentes de la película bicapa se pueden laminar en conjunto usando combinaciones de agua, calor, disolvente y soluciones acuosas, orgánicas o mixtas acuosas-orgánicas que contengan uno cualquiera o una combinación de polímero/s, azúcar/es de peso molecular bajo, estabilizante/s, aromatizante/s, edulcorante/s, potenciador/es de la
25 permeación u otro agente deseable.

La forma de dosificación única de la divulgación puede ser una película monocapa que sea una capa ácida que contenga agonista de dopamina que se recubre o impregne con una base de material en forma de partículas. La base de material en forma de partículas se puede incorporar a la película monocapa usando los métodos descritos
30 en la publicación PCT n.º WO/2009/052421, la publicación de patente estadounidense n.º 20060210610. La película de la invención puede incluir un material en forma de partículas efervescente (es decir, una base de carbonato de material en forma de partículas) o un disgregante (por ejemplo, materiales que favorezcan la disgregación o disolución rápida en virtud de su solubilidad en agua, tales como los almidones hidrolizados, los azúcares y la glicerina, que pueden desempeñar una función doble como plastificante y disgregante). Tales películas efervescentes se pueden preparar tal como se describe en la publicación de patente estadounidense n.º
35 20010006677.

Los polímeros usados en las películas de la invención pueden ser polímeros que influyan en la velocidad de hidratación o las propiedades de adhesión a la mucosa de una capa adhesiva. Tales polímeros son tal como se definen en las reivindicaciones y son carboximetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC, tal como Pharmacoat 606™, Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Japón), hidroxietil celulosa (HEC, disponible en el mercado a través de Hercules Incorporated, Aqualon Division con el nombre comercial NATROSOL™) y metil
40 celulosa, opcionalmente en una mezcla con otros polímeros, tales como polímeros, copolímeros y copolímeros de bloques de polioxitileno/polioxiopropileno, polímeros o derivados de polivinilpirrolidona, y/o gomas. El peso molecular promedio del polímero se puede seleccionar basándose en el perfil de hinchamiento y disolución buscado.
45

Las películas de la invención incluyen combinaciones de uno o más polímeros de peso molecular bajo (es decir, aquellos de 5 kDa a 50 kDa) y polímeros de peso molecular alto (es decir, aquellos de 60 kDa a 500 kDa) para lograr las propiedades deseables de disolución y resistencia mecánica. Por ejemplo, se puede usar una combinación de hidroxipropil celulosa (por ejemplo, Klucel, calidad JF, Hercules Inc., Aqualon Division) e hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, Methocel, calidades E5, E50, E4M y SG A16M de Dow Chemical). Estos polímeros derivados de celulosa solubles en agua tienen pesos moleculares de aproximadamente 140.000; 30.000; 90.000; 400.000; y mayores de aproximadamente 100.000 Da, respectivamente. Los pesos moleculares de los polímeros solubles en agua se pueden determinar tal como se describe en Keary, Carbohydrate Polymers 45:293 (2001).
50
55

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 carbámero, óxido de polietileno, etilcelulosa, óxido de titanio y colorante (tal como colorante azul lago F, D y C). A menudo, la película se forma usando un disolvente farmacéuticamente adecuado, tal como etanol, agua, mezclas o similares. Tales disolventes normalmente se evaporan en gran medida antes de su uso. Opcionalmente, las películas comprenden una combinación de más de un polímero o más de un peso molecular de un conjunto dado de polímeros con el fin de controlar la velocidad de hidratación, las propiedades físicas y las propiedades mecánicas.
60

La película puede ser, opcionalmente, un producto de múltiples laminados que incluya una película monocapa o bicapa de la invención adherida a una capa externa adicional de disolución lenta. Tal película de múltiples laminados se colocaría con esta capa de disolución lenta alejándose de la capa de la mucosa, de tal manera que esta creara
65

una capa de barrera y proporcionara la administración direccional del agonista de dopamina a la mucosa, aumentando la velocidad de absorción.

Capas básicas

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

Otros componentes

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

20 Los plastificantes generalmente modificarán el tacto, la suavidad y la 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, propilen glicol, ésteres de ácido graso, tales como oleato de glicerilo, polialcoholes, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido cítrico, polietilen glicol (por ejemplo, PEG 400), alcohol de polivinilo, polivinil metil éter, triacetina, manitol, xilitol y sorbitol. El plastificante puede estar presente en cualquier intervalo adecuado, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 % al 30 %, del 10 % al 20 % o del 15 % al 18 % en peso de la película seca.

25 Los potenciadores de la permeación se pueden usar para mejorar la permeabilidad del agonista de dopamina en la membrana de la mucosa en las formas farmacéuticas unitarias de la invención. Se pueden usar uno o más potenciadores de la permeación para modular la velocidad de absorción de la mucosa del agonista de dopamina. Se puede usar cualquier potenciador de la permeación eficaz, incluyendo, por ejemplo, tensioactivos iónicos, tensioactivos no iónicos, 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; dodecil sulfato de sodio (SDS), dimetil sulfóxido (DMSO), N-lauroil sarcosina, 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, ácido 2-pentil-2-oxo-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 1-azacicloheptan-2-ona dodecilacético, mentol, propilen glicol, monoestearato de glicerol, monolaurato de sorbitol, dilaurato de glicerol, acetato de tocoferol, fosfatidil colina, glicerol, polietilenglicol, monoglicéridos, tales como monoestearato de glicerol, monolaurato de glicerol, caprilato de glicerol, diglicéridos, triglicéridos, y diglicéridos y monoglicéridos succinilados, tales como glicerol succinil caprilato lecitina, tensioactivos Tween, tensioactivos de sorbitán, lauril sulfato de sodio; sales, ácidos y otros derivados de ácidos grasos saturados e insaturados, alcoholes grasos, tensioactivos, análogos de sales biliares, derivados de sales biliares o tales potenciadores de la permeación sintéticos, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.746.508.

45 Un edulcorante, agente aromatizante y/u odorante se puede añadir a las formas farmacéuticas unitarias de la invención para hacerlas más agradables al paladar. Se puede usar al menos un agente aromatizante o composición odorante. Se puede procesar cualquier sabor u olor eficaz. Los agentes aromatizantes pueden ser naturales, artificiales o una mezcla de los mismos. El agente aromatizante proporciona un sabor que ayudará a reducir el sabor no deseable del principio activo. En una realización, el agente aromatizante puede proporcionar el sabor de menta, mentol, miel y limón, naranja, lima limón, uva, arándano rojo, baya de vainilla, chicle de globo o cereza. El agente aromatizante puede ser un edulcorante natural o artificial, tal como sacarosa, Magnasweet™, sucralosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartamo, acesulfamo y sales de los mismos.

55 La apomorfina es susceptible a la degradación oxidativa. A fin de minimizar la degradación oxidativa, resulta deseable que las formulaciones de la invención contengan uno o más antioxidantes. Los antioxidantes que se pueden usar en las películas de la invención se pueden seleccionar de tioles (por ejemplo, aurotioglucosa, ácido dihidrolipoico, propiltiouracilo, tiorredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina, ácido tioldipropiónico), sulfoximinas (por ejemplo, butionina-sulfoximinas, homo-cisteína-sulfoximina, butionina-sulfonas y pentationina, hexationina y heptationina-sulfoximina), quelantes metálicos (por ejemplo, ácidos grasos α -hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido cítrico, ácido láctico y ácido succínico, ácido málico, ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y DTPA y sales de los mismos), metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, vitaminas y derivados vitamínicos (por ejemplo, vitamina E, vitamina C, palmitato de ascorbilo, ascorbil fosfato de Mg y acetato de ascorbilo), fenoles (por ejemplo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ubiquinol, ácido nordihidroguayarático, trihidroxibutirofenona), 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 combinaciones de los mismos. La cantidad total de antioxidante incluida en las películas puede ser del 0,001 % al 3 % en peso, preferentemente del 0,01 % al 1 % en peso, en particular, del 0,05 % al 0,5 % en peso, basándose en el peso total de la formulación. Otros agonistas de dopamina también pueden beneficiarse de la inclusión de antioxidantes en las formulaciones de referencia.

5 Las películas de la invención pueden incluir del 1 al 50 % (p/p) de uno o más almidones hidrolizados. Se pueden utilizar diversos almidones hidrolizados que incluyan maltodextrinas con un DE mayor de 10 y siropes de glucosa secos que tengan un DE por encima de 20. Los productos de almidón hidrolizado adecuados están disponibles en el mercado a través de Grain Processing Corporation de Muscatine, Iowa, con marcas comerciales, tales como
 10 MALTRIN M200®, MALTRIN 180® y MALTRIN 250®. MALTRIN M200® es un producto de almidón hidrolizado que tiene un DE de 20 y MALTRIN 180® es un producto de almidón hidrolizado que tiene un DE de 18. El equivalente de dextrosa (DE en inglés) es el dulzor relativo de los azúcares, los oligosacáridos o las combinaciones, en comparación con la dextrosa, ambos expresados en porcentaje. Por ejemplo, una maltodextrina con un DE de 10 sería el 10 % del dulzor de la dextrosa (DE = 100), mientras que la sacarosa, con un DE de 120, sería 1,2 veces el
 15 dulzor de la dextrosa. En las soluciones preparadas a partir de almidón, este es una estimación del porcentaje de azúcares reductores presentes en el producto de almidón total. El DE describe el grado de conversión de almidón a dextrosa: el almidón es próximo a 0, la glucosa/dextrosa es de 100 (por ciento), las dextrinas varían entre 1 y 13 y las maltodextrinas varían entre 3 y 20. El DE proporciona una indicación del grado promedio de polimerización (DP en inglés) en los azúcares de almidón. La regla general es

$$20 \quad DE \times DP = 120.$$

En determinadas realizaciones, los diversos componentes (por ejemplo, plastificantes, potenciadores de la penetración, agentes aromatizantes, conservantes, odorantes, agentes colorantes, base de material en forma de
 25 partículas y partículas de agonista de dopamina) incluidos en las formas farmacéuticas unitarias de la invención se pueden combinar e incorporar en una primera parte que sea ácida e incluya el agonista de dopamina o se pueden combinar e incorporar en una segunda parte que incluya un componente neutralizante del pH o los componentes se pueden dividir entre las dos partes. En algunos casos, puede resultar deseable minimizar la interacción entre la parte
 30 ácida de la forma de dosificación única y la parte básica de la forma de dosificación única 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. Como alternativa, en un aspecto desvelado, la barrera puede ser un recubrimiento de disolución veloz sobre la superficie de un componente de material en forma de partículas en la forma de dosificación única, tal como una
 35 base de material en forma de partículas recubierta sobre o embebida dentro de una parte ácida de la forma de dosificación única. En otro enfoque más, la barrera puede ser un recubrimiento de disolución veloz sobre la superficie de las partículas de agonista de dopamina en la forma de dosificación única, que incluya, además, una parte básica. Estos enfoques se pueden utilizar para garantizar que la parte ácida que contenga agonista de dopamina de la forma de dosificación única no se neutralice antes de la administración a un participante.

40 **Partículas de agonista de dopamina**

El agonista de dopamina es apomorfina o una sal de adición de ácido de la misma en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

45 Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir partículas de agonista de dopamina que tengan un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros. La composición de agonista de dopamina de partida puede ser predominantemente cristalina, predominantemente amorfa o una mezcla de las mismas y puede incluir agonista de dopamina no modificado.

50 En un enfoque alternativo, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir partículas de agonista de dopamina que tengan un tamaño de partícula eficaz de menos de aproximadamente 1 micrómetro (es decir, formulaciones de material en forma de nanopartículas). La composición de agonista de dopamina de partida puede ser predominantemente cristalina, predominantemente amorfa o una mezcla de las mismas y puede incluir agonista de dopamina no modificado.

55 Estas partículas de agonista de dopamina se pueden preparar mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica para lograr los tamaños de partícula deseados. Los métodos útiles incluyen, por ejemplo, molienda, homogeneización, fractura de fluido supercrítico o técnicas de precipitación. Se describen métodos de ejemplo en las patentes estadounidenses n.º 4.540.602; 5.145.684; 5.518.187; 5.718.388; 5.862.999; 5.665.331; 5.662.883; 5.560.932; 5.543.133; 5.534.270; y 5.510.118; 5.470.583.

Molienda para obtener partículas de agonista de dopamina submicrométricas

65 En un enfoque, el agonista de dopamina, o una sal del mismo, se muele con el fin de obtener partículas micrométricas o submicrométricas. El proceso de molienda puede ser un proceso en seco, por ejemplo, un proceso de molienda con rodillos en seco, o un proceso en húmedo, es decir, trituración en húmedo. Un proceso de

trituration en húmedo se describe en las patentes estadounidenses n.º 4.540.602, 5.145.684, 6.976.647 y EPO 498.482. Por tanto, el proceso de trituración en húmedo se puede poner en práctica junto con un medio de dispersión líquido y agentes dispersantes o humectantes, tales como los descritos en estas publicaciones. Los medios de dispersión líquidos útiles incluyen aceite de cártamo, etanol, n-butanol, hexano o glicol, entre otros
5 líquidos seleccionados de excipientes farmacéuticos orgánicos conocidos (véanse las patentes estadounidenses n.º 4.540.602 y 5.145.684), y pueden estar presentes en una cantidad del 2,0-70 %, 3-50 % o 5-25 % en peso, basándose en el peso total del agonista de dopamina en la formulación.

Los medios de trituración para la etapa de reducción del tamaño de partícula se pueden seleccionar de medios
10 rígidos, normalmente de forma esférica, aunque también se podrían usar medios de trituración no esféricos. Los medios de trituración pueden tener preferentemente un tamaño de partícula medio de 1 mm a aproximadamente 500 micrómetros. En la trituración fina, las partículas de los medios de trituración pueden tener un tamaño de partícula medio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 mm. Los medios de trituración de menor tamaño darán como resultado partículas de agonista de dopamina de menor tamaño en comparación con las mismas condiciones
15 que usan medios de trituración de mayor tamaño. En la selección del material, los medios de trituración con mayor densidad, por ejemplo, el vidrio (2,6 g/cm³), el silicato de circonio (3,7 g/cm³) y el óxido de circonio (5,4 g/cm³) y el óxido de circonio al 95 % estabilizado con itrio, se pueden utilizar para una molienda más eficaz. Como alternativa, se pueden usar medios de trituración poliméricos. Las resinas poliméricas adecuadas para su uso en el presente documento son química y físicamente inertes, están sustancialmente libre de metales, disolventes y monómeros y
20 son de suficiente dureza y friabilidad para poder evitar que se fragmenten o aplasten durante la trituración. Las resinas poliméricas adecuadas incluyen, sin limitación, poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, policarbonatos, poliacetales, tales como Delrin™, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, poli(tetrafluoroetilenos), por ejemplo, Teflon™, y otros fluoropolímeros, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, éteres y ésteres de celulosa, tales como acetato de
25 celulosa, polihidroximetacrilato, polihidroxietil acrilato, y polímeros que contienen silicón, tales como polisiloxanos.

La trituración puede tener lugar en cualquier molino de trituración adecuado. Los molinos adecuados incluyen un molino de chorro de aire, un molino de rodillos, un molino de bolas, un molino de desgaste, un molino vibratorio, un molino planetario, un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de medios de alta energía cuando
30 se desean partículas pequeñas. El molino puede contener un eje giratorio.

Las proporciones preferidas de los medios de trituración, el agonista de dopamina, el medio de dispersión líquido opcional y los agentes dispersantes, humectantes o estabilizantes de partículas de otro tipo presentes en el recipiente de trituración pueden variar dentro de límites amplios y dependen de, por ejemplo, el tamaño y la densidad
35 de los medios de trituración, el tipo de molino seleccionado, el tiempo de la molienda, etc. El proceso se puede llevar a cabo en un modo continuo, discontinuo o semicontinuo. En los molinos de medios de alta energía, puede resultar deseable llenar el 80-95 % del volumen de la cámara de trituración con medios de trituración. Por otra parte, en los molinos de rodillos, frecuentemente resulta deseable dejar el recipiente de trituración lleno hasta la mitad de aire, comprendiendo el volumen restante los medios de trituración y los medios de dispersión líquidos, si están presentes.
40 Esto permite un efecto en cascada dentro del recipiente sobre los rodillos, lo que permite una trituración eficaz. Sin embargo, cuando la formación de espuma es un problema durante la trituración en húmedo, el recipiente se puede llenar completamente del medio de dispersión líquido o se puede añadir un agente antiespumante a la dispersión líquida.

El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos y las condiciones de permanencia seleccionadas, el tamaño de partícula inicial y final deseado, entre otros factores. En los molinos de rodillos, se pueden requerir tiempos de procesamiento de varios días a semanas. Por otra parte, generalmente se requieren tiempos de permanencia de molienda de menos de aproximadamente 2 horas usando los molinos de medios de alta energía. Después de completar el desgaste, los medios de trituración se separan del producto de material en forma de partículas de agonista de dopamina molido (ya sea en forma de dispersión seca o líquida) usando técnicas de separación convencionales, tales como mediante filtración o tamizado a través de una
50 pantalla de malla.

A fin de producir partículas de agonista de dopamina que tengan un tamaño de partícula eficaz de menos de
55 aproximadamente 1 micrómetro, los medios de trituración se pueden preparar a partir de perlas que tengan un tamaño que varíe de 0,05 mm a 4 mm. Por ejemplo, la molienda de alta energía del agonista de dopamina con perlas de óxido de circonio estabilizado con itrio de 0,4 mm durante un tiempo de permanencia de molienda de 25 minutos a 1,5 horas en modo de recirculación a entre 1.200 y 3.000 RPM. En otro enfoque, se puede usar una molienda de alta energía del agonista de dopamina con bolas de óxido de circonio de 0,1 mm durante un tiempo de permanencia de molienda de 2 horas en modo discontinuo. La concentración de molienda puede ser de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % de agonista de dopamina en peso en comparación con el peso de la pasta de molienda, que puede contener un agente humectante y/o dispersante para recubrir la suspensión inicial de tal manera que se pueda aplicar una velocidad de alimentación uniforme en el modo de molienda continuo. Como alternativa, el modo de molienda discontinuo se utiliza con un medio de molienda que
60 contiene un agente para ajustar la viscosidad y/o proporcionar un efecto humectante de tal manera que el agonista de dopamina se disperse bien entre los medios de trituración.

Microprecipitación para obtener nanopartículas de agonista de dopamina

Las partículas de agonista de dopamina también se pueden preparar mediante nucleación y precipitación homogénea en presencia de un agente humectante o agente dispersante usando métodos análogos a aquellos descritos en las patentes estadounidenses n.º 5.560.932 y 5.665.331. Tal método puede incluir las etapas de: (1) dispersar el agonista de dopamina 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 adecuada, se disuelva el agonista de dopamina; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un antidisolvente adecuado. El método puede ir seguido de la retirada de cualquier sal formada, si está presente, mediante la diálisis o la filtración y la concentración de la dispersión mediante medios convencionales. En una realización, las partículas de agonista de dopamina están presentes en una forma esencialmente pura y dispersas en un medio de dispersión líquido adecuado. En este enfoque, las partículas de agonista de dopamina son una fase separada dentro de la mezcla resultante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes, disolventes y antidisolventes útiles se pueden determinar experimentalmente.

Homogeneización para obtener nanopartículas de agonista de dopamina

Las partículas de agonista de dopamina también se pueden preparar mediante homogeneización a alta presión (véase la patente estadounidense n.º 5.510.118). En este enfoque, las partículas de agonista de dopamina se dispersan en un medio de dispersión líquido y se someten a homogeneización repetida para reducir el tamaño de partícula de las partículas de agonista de dopamina al tamaño de partícula promedio eficaz deseado. Las partículas de agonista de dopamina se pueden reducir de tamaño en presencia de al menos uno o más agentes dispersantes o agentes humectantes. Como alternativa, las partículas de agonista de dopamina pueden entrar en contacto con uno o más agentes dispersantes o agentes humectantes antes o después del desgaste. Otros materiales, tales como un diluyente, se pueden añadir a la mezcla de agonista de dopamina/agente dispersante antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. Por ejemplo, el agonista de dopamina sin procesar se puede añadir a un medio líquido en el que este sea esencialmente insoluble para formar una premezcla (es decir, aproximadamente el 0,1-60 % en p/p de agonista de dopamina y aproximadamente el 20-60 % en p/p de agentes dispersantes o agentes humectantes). La viscosidad aparente de la suspensión de premezcla es preferentemente menor de aproximadamente 1 Pa·s (1.000 cP). A continuación, la premezcla se puede transferir a un microfluidizador y hacerse circular continuamente, en primer lugar, a presiones bajas y, a continuación, a la capacidad máxima (es decir, de 20,6 a 206,8 MPa (de 3.000 a 30.000 psi)) hasta que se logre la reducción de tamaño de partícula deseada. La dispersión resultante de las partículas de agonista de dopamina se puede recubrir por pulverización sobre una formulación farmacéutica sublingual de la invención usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Molienda con simeticona

La formación de espuma durante la granulometría nanométrica puede presentar problemas de formulación y puede tener consecuencias negativas para la reducción de tamaño de partícula. Por ejemplo, los altos niveles de espuma o burbujas de aire en el molino pueden causar un aumento drástico en la viscosidad, lo que hace que el proceso de molienda no sea operable. Incluso un nivel muy bajo de presencia de aire puede reducir drásticamente la eficacia de molienda, lo que hace que el tamaño de partícula deseado sea inalcanzable. Esto se puede deber a que el aire resultante en el molino amortigua las bolas de molienda y limita la eficacia de trituración. El aire también puede formar una microemulsión con los ingredientes molidos, lo que presenta muchos problemas con respecto a la administración de una dosis precisa y a la palatabilidad. La adición de una pequeña cantidad de simeticona es un agente antiespumante 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.

50 Uso de agentes humectantes y dispersantes

Las partículas de agonista de dopamina se pueden preparar con el uso de uno o más agentes humectantes y/o dispersantes, que se adsorben, por ejemplo, sobre la superficie de la partícula de agonista de dopamina. Las partículas de agonista de dopamina pueden entrar en contacto con los agentes humectantes y/o dispersantes, ya sea antes, durante o después de la reducción de 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 están contenidos en clases conocidas como aglutinantes, cargas, tensioactivos y agentes humectantes. Los ejemplos limitados de estabilizantes de superficie no iónicos son hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Plasdone, alcohol de polivinilo, Pluronic, Tweens y polietilén glicoles (PEG). Los agentes iónicos son normalmente moléculas orgánicas que tienen un enlace iónico, de tal manera que la molécula se carga en la formulación, tales como las sales de ácido sulfónico de cadena larga (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio).

Los excipientes, tales como los agentes humectantes y dispersantes, se pueden aplicar a la superficie del material en forma de nanopartículas de agonista de dopamina mediante un proceso de secado por pulverización, granulación por pulverización o formación de capas por pulverización. Estos procedimientos son bien conocidos por aquellos

- expertos en la materia. También es común añadir excipientes adicionales antes de la retirada de disolvente en la suspensión de material en forma de nanopartículas para ayudar en la dispersión de la composición sólida en un medio en el que se expondrá la composición sólida (por ejemplo, la saliva) para prevenir, adicionalmente, la aglomeración y/o el crecimiento del tamaño de partícula de las pequeñas partículas de agonista de dopamina. Un ejemplo de tal excipiente adicional es un agente redispersante. Los agentes redispersantes adecuados incluyen, sin limitación, azúcares, polietilen glicoles, urea y sales de amonio cuaternario.

Tratamiento

- Los ejemplos representativos de las enfermedades y afecciones que se pueden someter a tratamiento usando las formulaciones sublinguales de la invención son tal como se han enumerado anteriormente en el presente documento e incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson, disfunción sexual y trastornos depresivos, tales como depresión mayor y trastorno bipolar.
- Las formulaciones sublinguales de la invención incluyen formas farmacéuticas de disgregación o disolución veloz, también conocidas como formas farmacéuticas de disolución rápida, de fusión rápida o veloz y de disgregación inmediata. Estas formas farmacéuticas se disuelven o se disgregan de manera veloz en la boca del paciente sin masticar o la necesidad de agua dentro de un corto período de tiempo. Debido a su facilidad de administración, tales composiciones resultan particularmente útiles para las necesidades específicas de pacientes con habilidades motoras afectadas. Las formulaciones sublinguales pueden estar en forma de dosificación única con la forma de, por ejemplo, una gragea, una pastilla, un comprimido, una película o una tira. Como alternativa, las formulaciones sublinguales se pueden preparar en formas farmacéuticas no unitarias, tales como un gel.
- El agonista de dopamina es apomorfina o una sal de adición de ácido de la misma en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Se mencionan otros agonistas de dopamina con fines de referencia.
- El agonista de dopamina se puede administrar en su forma de base libre o como sal farmacéuticamente aceptable, tal como las sales de adición de ácido no tóxicas o los complejos de metales que se usan comúnmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, glucurónico, cítrico, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, maleico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico o trifluoroacético o similares; ácidos poliméricos, tales como ácido tánico, carboximetil celulosa, ácido algínico, poliácido y copolímeros de acrilato, metacrilato y/o derivados de polímeros de carboximetilo; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. Los complejos de metales incluyen calcio, zinc, hierro y similares. En determinados casos, la formulación de la invención incluye la sal de clorhidrato de un agonista de dopamina.
- Las formulaciones se pueden administrar a pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces. Por ejemplo, se administra una cantidad que previene, reduce o elimina los síntomas de la enfermedad de Parkinson, la disfunción sexual o la depresión, respectivamente. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg de apomorfina o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 20 mg de bromocriptina, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 20 mg de cabergolina, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg de dihidroergocriptina, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg de lisurida, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 75 mg de piribedilo, o una sal del mismo, administrado hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg de pergolida, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg de pramipexol, o una sal del mismo, administrado hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg de rotigotina, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg de rotigotina, o una sal de la misma, administrada hasta cinco veces al día. Resulta probable que la dosificación de ejemplo del agonista de dopamina a administrar dependa de variables, tales como el tipo y el alcance de la afección, el estado general de salud del paciente particular, el agonista de dopamina particular que se administre y la formulación sublingual particular que se use.
- Los posibles efectos adversos se pueden mejorar mediante la administración de apomorfina o un profármaco de apomorfina, en combinación con un agente antiemético, tal como nicotina, sulfato de lobelina, pipamazina, clorhidrato de oxipendilo, ondansetrón, clorhidrato de buclizina, clorhidrato de ciclizina, dimenhidrinato, escopolamina, metopimazina, clorhidrato de benzauinamina o clorhidrato de difenidol. En determinados casos, puede resultar deseable incorporar el antiemético a la formulación sublingual para la administración simultánea en combinación con apomorfina o profármaco de apomorfina.

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a aquellos expertos en la materia una divulgación y descripción completas sobre la manera en la que los métodos y compuestos reivindicados en el presente documento se realizan, preparan y evalúan y están destinados a ser puramente ilustrativos de la invención y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

5

EJEMPLO 1: películas monocapa y bicapa

Las películas A-H, J, K y L se prepararon tal como se describe a continuación. Las películas A-H se prepararon usando un clorhidrato de apomorfina de material en forma de partículas en estado sólido que tenía un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 125 µm a 250 µm. Las películas J, K y L se prepararon usando un clorhidrato de apomorfina de material en forma de partículas en estado sólido que se procesó para producir un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 8 µm. En las películas J, K y L, se molió el clorhidrato de apomorfina usando un molino de descarga de ciclón Jet-Pulverizer 2 Micron-Master con revestimiento de acero inoxidable. Se usó nitrógeno como gas de proceso a una presión de 0,68 MPa (100 PSI) y temperatura de 25-45 °C. El clorhidrato de apomorfina se alimentó al molino usando un alimentador vibratorio de ranura en "V" y se recuperó en un colector de fondo integrado para reducir la pérdida de material asociada a un colector de bolsa de polvo fino. El diseño de esta unidad de molienda se describe en la patente estadounidense n.º 3.559.895.

15

Las películas A-H, J y L se proporcionan como referencia.

20

Película A.

La película A es una película monocapa que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla A. La película A se preparó mediante el mezclado, en primer lugar, de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, propileno glicol, maltodextrina y sucralosa con agua y la agitación de la mezcla. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. Se añadió clorhidrato de apomorfina, con agitación, formando una solución transparente. Se añadió hipromelosa lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La película seca resultante tenía un aspecto transparente.

30

Tabla A.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	39,8794		
acetona	39,8247		
metabisulfito de sodio	0,1693	0,8342	0,5422
EDTA disódico	0,1693	0,8342	0,5422
HCl de apomorfina	4,6845	23,0810	15,0027
mentol	1,1400	5,6169	3,6510
propileno glicol	2,2899	11,2826	7,3337
maltodextrina M180	3,6340	17,9051	11,6383
sucralosa	0,5526	2,7227	1,7698
Methocel E50	4,3210	21,2900	13,8385
Methocel E5	3,3353	16,4334	10,6817
Masa total, mg	100,0000	100,0000	65,0000

Película B.

La película B es una película monocapa que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla B. La película B se preparó mediante el mezclado, en primer lugar, de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa con agua y la agitación de la mezcla. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. Se añadió clorhidrato de apomorfina y se agitó, formando una dispersión opaca. Se añadió hipromelosa lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, opaco y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La película seca resultante era opaca de color blanco.

35

40

Tabla B.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	33,3333		
acetona	33,3333		
metabisulfito de sodio	0,3280	0,9841	0,2460
EDTA disódico	0,3377	1,0130	0,2533
HCl de apomorfina	20,0000	60,0000	15,0000
mentol	3,0565	9,1694	2,2924
glicerina	1,7945	5,3835	1,3459
Maltrin M180	0,8548	2,5644	0,6411
sucralosa	1,0613	3,1838	0,7959
Methocel E50	2,2696	6,8087	1,7022
Methocel E5	3,6310	10,8931	2,7233
Masa total, mg	100,0000	100,0000	25,0000
Sólidos teóricos, %	33,3334		

Película C.

- 5 La película C es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla C1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla C2.

10 La capa de apomorfina C1 se preparó mediante el mezclado, en primer lugar, de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa con agua y la agitación de la mezcla. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. Se añadió clorhidrato de apomorfina y se agitó, formando una dispersión opaca. Se añadió hipromelosa lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, opaco y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La película seca resultante era opaca de color blanco.

15

Tabla C1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	33,3333		
acetona	33,3333		
metabisulfito de sodio	0,3280	0,9841	0,2460
EDTA disódico	0,3377	1,0130	0,2533
HCl de apomorfina	20,0000	60,0000	15,0000
mentol	3,0565	9,1694	2,2924
glicerina	1,7945	5,3835	1,3459
Maltrin M180	0,8548	2,5644	0,6411
sucralosa	1,0613	3,1838	0,7959
Methocel E50	2,2696	6,8087	1,7022
Methocel E5	3,6310	10,8931	2,7233
Masa total, mg	100,0000	100,0000	25,0000
Sólidos teóricos, %	33,3334		

20 La capa neutralizante C2 se preparó mediante la adición lenta de carboximetil celulosa de sodio al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de fosfato de sodio tribásico, fosfato de sodio dibásico, metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

25

ES 2 791 715 T3

Tabla C2.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	70,0000		
acetona	10,0000		
fosfato de sodio tribásico (Na ₃ PO ₄)	3,3480	16,7400	1,6740
fosfato disódico dibásico (Na ₂ HPO ₄)	0,5580	2,7900	0,2790
metabisulfito de sodio	0,2158	1,0792	0,1079
EDTA disódico	0,1835	0,9174	0,0917
glicerina	1,9256	9,6280	0,9628
Maltrin M180	5,2000	26,0000	2,6000
CMC de sodio, 7L2P	8,5691	42,8454	4,2845
Masa total, mg	100,0000	100,0000	10,0000
Sólidos teóricos, %	20,0000		

5 La capa de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre las mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

10 Película D.

La película D es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla D1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla D2.

15 La capa de apomorfina D1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió clorhidrato de apomorfina y la mezcla se agitó, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

20

Tabla D1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	38,6792		
acetona	14,1509		
metabisulfito de sodio	0,4688	0,9939	0,4290
EDTA disódico	0,4643	0,9843	0,4249
HCl de apomorfina	16,3912	34,7494	15,0000
mentol	2,5050	5,3105	2,2924
glicerina	4,3386	9,1978	3,9703
Maltrin M180	19,2072	40,7194	17,5770
sucralosa	0,8698	1,8439	0,7959
Natrosol 250 G	1,2332	2,6145	1,1286
Natrosol 250 L	1,2332	2,6145	1,1286
Methocel E5	0,4584	0,9718	0,4195
Masa total, mg	100,0000	100,0000	43,1662
Sólidos teóricos, %	47,1698		

25 La capa neutralizante D2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de fosfato de sodio tribásico, fosfato de sodio dibásico, metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

30

Tabla D2.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	79,6754		
acetona	5,8157		
fosfato de sodio tribásico (Na ₃ PO ₄)	2,4339	16,7751	1,6775
fosfato disódico dibásico (Na ₂ HPO ₄)	0,4056	2,7959	0,2796
metabisulfito de sodio	0,1255	0,8652	0,0865
EDTA disódico	0,1067	0,7355	0,0735
glicerina	1,1199	7,7186	0,7719
Maltrin M180	5,2342	36,0756	3,6076
Natrosol 250 G	3,3887	23,3562	2,3356
Natrosol 250 L	1,6944	11,6781	1,1678
Masa total, mg	100,0000	100,0000	10,0000
Sólidos teóricos, %	20,2179		

5 La capa de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre las mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

10 Película E.

La película E es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla E1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla E2.

15 La capa de apomorfina E1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió clorhidrato de apomorfina con
20 agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

Tabla E1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	38,6792		
acetona	14,1509		
metabisulfito de sodio	0,4688	0,9939	0,4290
EDTA disódico	0,4643	0,9843	0,4249
HCl de apomorfina	16,3912	34,7494	15,0000
mentol	2,5050	5,3105	2,2924
glicerina	4,3386	9,1978	3,9703
Maltrin M180	19,2072	40,7194	17,5770
sucralosa	0,8698	1,8439	0,7959
Natrosol 250 G	1,2332	2,6145	1,1286
Natrosol 250 L	1,2332	2,6145	1,1286
Methocel E5	0,4584	0,9718	0,4195
Masa total, mg	100,0000	100,0000	43,1662
Sólidos teóricos, %	47,1698		

25 La capa neutralizante E2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de meglumina, metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta

ES 2 791 715 T3

solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

5

Tabla E2.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	85,8172		
acetona	1,7129		
meglumina	5,1388	41,2092	10,3023
metabisulfito de sodio	0,0370	0,2965	0,0741
EDTA disódico	0,0314	0,2520	0,0630
glicerina	1,0963	8,7913	2,1978
Maltrin M180	0,6852	5,4946	1,3736
Natrosol 250 G	2,7407	21,9782	5,4946
Natrosol 250 L	2,7407	21,9782	5,4946
Masa total, mg	100,0000	100,0000	25,0000
Sólidos teóricos, %	12,4699		

10

La capa de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre la mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

Película F.

15

La película F es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla F1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla F2.

20

La capa de apomorfina F1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. Se añadió clorhidrato de apomorfina con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

25

Tabla F1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	55,2012		
acetona	6,8337		
metabisulfito de sodio	0,3984	1,0495	0,2860
EDTA disódico	0,3984	1,0495	0,2860
HCl de apomorfina	20,8956	55,0389	15,0000
mentol	2,6361	6,9436	1,8924
glicerina	2,7861	7,3385	2,0000
Maltrin M180	3,4423	9,0671	2,4711
sucralosa	0,8302	2,1867	0,5959
Natrosol 250 L	6,1328	16,1539	4,4025
Methocel E5	0,4451	1,1723	0,3195
Masa total, mg	100,0000	100,0000	27,2534
Sólidos teóricos, %	37,9651		

30

La capa neutralizante F2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de meglumina, metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla

ES 2 791 715 T3

resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

Tabla F2.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	60,8111		
acetona	6,1425		
meglumina	19,6561	59,4803	9,9630
metabisulfito de sodio	0,1326	0,4012	0,0672
EDTA disódico	0,1127	0,3410	0,0571
glicerina	1,4742	4,4610	0,7472
Maltrin M180	4,9140	14,8701	2,4907
Natrosol 250 L	6,7568	20,4464	3,4248
Masa total, mg	100,0000	100,0000	16,7500
Sólidos teóricos, %	33,0464		

5 La capa de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre la mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

Película G.

15 La película G es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla G1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla G2.

20 La capa de apomorfina G1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. Se añadió clorhidrato de apomorfina con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

Tabla G1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	55,2012		
acetona	6,8337		
metabisulfito de sodio	0,3984	1,0495	0,2860
EDTA disódico	0,3984	1,0495	0,2860
HCl de apomorfina	20,8956	55,0389	15,0000
mentol	2,6361	6,9436	1,8924
glicerina	2,7861	7,3385	2,0000
Maltrin M180	3,4423	9,0671	2,4711
sucralosa	0,8302	2,1867	0,5959
Natrosol 250 L	6,1328	16,1539	4,4025
Methocel E5	0,4451	1,1723	0,3195
Masa total, mg	100,0000	100,0000	27,2534
Sólidos teóricos, %	37,9651		

30 La capa neutralizante G2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. Se añadió la totalidad de citrato de sodio, metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

ES 2 791 715 T3

Tabla G2.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	68,5434		
acetona	8,2782		
citrato de sodio	4,9669	21,4291	5,0358
metabisulfito de sodio	0,1787	0,7709	0,1812
EDTA disódico	0,1519	0,6553	0,1540
glicerina	1,9868	8,5716	2,0143
Maltrin M180	8,2782	35,7152	8,3931
Natrosol 250 L	7,6159	32,8579	7,7216
Masa total, mg	100,0000	100,0000	23,5000
Sólidos teóricos, %	23,1784		

5 La capa de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre la mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

10 Película H.

La película H es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla H1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla H2.

15 La capa de apomorfina H1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. Se añadió clorhidrato de apomorfina con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una
20 capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

Tabla H1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	55,2012		
acetona	6,8337		
metabisulfito de sodio	0,3984	1,0495	0,2860
EDTA disódico	0,3984	1,0495	0,2860
HCl de apomorfina	20,8956	55,0389	15,0000
mentol	2,6361	6,9436	1,8924
glicerina	2,7861	7,3385	2,0000
Maltrin M180	3,4423	9,0671	2,4711
sucralosa	0,8302	2,1867	0,5959
Natrosol 250 L	6,1328	16,1539	4,4025
Methocel E5	0,4451	1,1723	0,3195
Masa total, mg	100,0000	100,0000	27,2534
Sólidos teóricos, %	37,9651		

25 La capa neutralizante H2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de meglumina, citrato de sodio, metabisulfito de sodio, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla

ES 2 791 715 T3

resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

Tabla H2.

<u>Componente</u>	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	60,2192		
acetona	6,0828		
meglumina	14,4769	42,9608	5,0049
citrate de sodio	5,9611	17,6897	2,0609
metabisulfite de sodio	0,1313	0,3896	0,0454
EDTA disódico	0,1116	0,3312	0,0386
glicerina	1,4599	4,3322	0,5047
Maltrin M180	4,8662	14,4406	1,6823
Natrosol 250 L	6,6910	19,8558	2,3132
Masa total, mg	100,0000	100,0000	11,6500
Sólidos teóricos, %	33,6980		

5 La capa de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre la mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

Película J

15 La película J es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla J1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla J2.

20 La capa de apomorfina J1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua, al tiempo que se agitaba, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron metabisulfite de sodio, dihidrato de EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron acetona, monoestearato de glicerilo y mentol a la solución y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió clorhidrato de apomorfina, con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

Tabla J1

<u>Componente</u>	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	36,9736		
acetona	14,2616		
metabisulfite de sodio	0,4551	0,9332	0,4179
EDTA disódico, dihidrato	0,4714	0,9667	0,4329
HCl de apomorfina	16,3345	33,4966	15,0000
mentol	2,4973	5,1211	2,2933
monoestearato de glicerilo	0,4770	0,9781	0,4380
glicerina	4,4518	9,1292	4,0881
maltodextrina M180	18,6597	38,2647	17,1352
sucralosa	0,8512	1,7454	0,7816
Natrosol 250 L	4,1082	8,4245	3,7725
Methocel E5	0,4587	0,9405	0,4212
Masa total, mg	100,0000	100,0000	44,7807
Sólidos teóricos	48,7 %		

Tabla J2

<u>Componente</u>	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	60,68455		
acetona	6,2112569		
meglumina	19,594899	59,1916	9,9146
metabisulfito de sodio	0,1395251	0,4215	0,0706
EDTA disódico, dihidrato	0,1164038	0,3516	0,0589
glicerina	1,6141056	4,8758	0,8167
maltodextrina M180	4,8965322	14,7913	2,4775
Natrosol 250 L	6,7427278	20,3682	3,4117
Masa total, mg	100,0000	100,0000	16,7500
Sólidos teóricos, %	33,1042		

5 La capa neutralizante J2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron meglumina, metabisulfito de sodio, dihidrato de EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

10 La capa separada de clorhidrato de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre las mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó, posteriormente, en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

15 Película K

20 La película K es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla K1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla K2.

25 La capa de apomorfina K1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua, al tiempo que se agitaba, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron metabisulfito de sodio, dihidrato de EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron acetona, monoestearato de glicerilo y mentol a la solución y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió clorhidrato de apomorfina, con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

30

Tabla K1

<u>Componente</u>	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	36,9736		
acetona	14,2616		
metabisulfito de sodio	0,4551	0,9332	0,4179
EDTA disódico, dihidrato	0,4714	0,9667	0,4329
HCl de apomorfina	16,3345	33,4966	15,0000
mentol	2,4973	5,1211	2,2933
monoestearato de glicerilo	0,4770	0,9781	0,4380
glicerina	4,4518	9,1292	4,0881
maltodextrina M180	18,6597	38,2647	17,1352
sucralosa	0,8512	1,7454	0,7816
Natrosol 250 L	4,1082	8,4245	3,7725

ES 2 791 715 T3

(continuación)

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
Methocel E5	0,4587	0,9405	0,4212
Masa total, mg	100,0000	100,0000	44,7807
Sólidos teóricos	48,7 %		

Tabla K2

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	60,7040		
acetona	6,2195		
HCl de piridoxina	19,6039	59,2684	9,9275
hidróxido de sodio	3,3010	9,9800	1,6716
metabisulfito de sodio	0,1356	0,4100	0,0687
EDTA disódico, dihidrato	0,1205	0,3642	0,0610
glicerina	1,6617	5,0238	0,8415
maltodextrina M180	1,5089	4,5619	0,7641
Natrosol 250 L	6,7449	20,3918	3,4156
Masa total, mg	100,0000	100,0000	16,7500
Sólidos teóricos, %	33,0765		

- 5 La capa neutralizante K2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron hidróxido de sodio, HCl de piridoxina, metabisulfito de sodio, dihidrato de EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente.

- 15 La capa separada de clorhidrato de apomorfina y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre las mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó, posteriormente, en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

Película L (a añadir, agente neutralizante de MgOH₂)

- 20 Película L

- 25 La película L es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla L1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla L2.

- 30 La capa de apomorfina L1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua, al tiempo que se agitaba, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron metabisulfito de sodio, dihidrato de EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron acetona, monoestearato de glicerilo y mentol a la solución y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió clorhidrato de apomorfina, con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante era opaca de color blanco.

Tabla L1

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	36,9736		
acetona	14,2616		
metabisulfito de sodio	0,4551	0,9332	0,4179
EDTA disódico, dihidrato	0,4714	0,9667	0,4329

(continuación)

HCl de apomorfin	16,3345	33,4966	15,0000
mentol	2,4973	5,1211	2,2933
monoestearato de glicerilo	0,4770	0,9781	0,4380
glicerina	4,4518	9,1292	4,0881
maltodextrina M180	18,6597	38,2647	17,1352
sucralosa	0,8512	1,7454	0,7816
Natrosol 250 L	4,1082	8,4245	3,7725
Methocel E5	0,4587	0,9405	0,4212
Masa total, mg	100,0000	100,0000	44,7807
Sólidos teóricos	48,7 %		

Tabla L2

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	60,6845		
acetona	6,2113		
hidróxido de magnesio	2,5949	7,8386	1,6000
metabisulfito de sodio	0,1395	0,4215	0,0860
EDTA disódico, dihidrato	0,1164	0,3516	0,0718
glicerina	2,6141	7,8966	1,6118
maltodextrina M180	13,8965	41,9782	8,5685
Natrosol 250 L PHARM	13,7427	41,5136	8,4737
Masa total, mg	100,0000	100,0000	20,4119
Sólidos teóricos, %	33,1042		

5 La capa neutralizante L2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de metabisulfito de sodio, dihidrato de EDTA disódico, glicerina, maltodextrina e hidróxido de magnesio y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, opaco y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una
10 capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto translúcido de color blanco.

La capa separada de clorhidrato de apomorfin y la capa reguladora del pH se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre las mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes
15 inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó, posteriormente, en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

20 EJEMPLO 2: farmacocinética

Se retuvo el alimento de los animales durante un mínimo de 12 horas antes del inicio del estudio y cuatro horas después de la dosis. Antes de la administración de la dosis, los animales se pesaron y se asignaron a grupos experimentales, divididos de acuerdo con el peso corporal. Se excluyeron los animales que manifestaron un apetito
25 insuficiente o irregular antes del estudio. En cuanto a la administración sublingual del artículo de ensayo, los animales se colocaron en una cámara de inducción y se anestesiaron con isoflurano usando una máscara facial. El artículo de ensayo se colocó debajo de la lengua y se cerró la boca del animal, al tiempo que también se mantuvo con anestesia. Cinco minutos después de la administración, se liberó el animal. Se recogieron muestras de sangre antes de la administración de la dosis y a los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 4 horas después
30 de la administración del artículo de ensayo a través de un catéter percutáneo en la arteria auricular. Las muestras de sangre se estabilizaron y se mantuvieron frías hasta el análisis. Los bioensayos se realizaron usando C18RP-HPLC-MS. Los parámetros de PK en diversas formulaciones se calcularon usando un modelo no compartimental (trapezoide) y se proporcionan en la Tabla 1 y la Tabla 2, a continuación.

35

Tabla 1. PK de las películas A, B, C, D y E.

Valores de PK	Inyección subcutánea ^a	A	B	C	D	E
Dosis administrada (mg/kg)	0,5	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
N=	6	5	5	5	5	5
C _{máx} (ng/ml)	331	116	117	39	104	166
T _{máx} (minutos)	25	20	32	10	35	32
AUC _{inf} (ng/ml·minuto)	17.828	10.142	8.150	1.107	8.707	11.967
Biodisponibilidad (%) ^b	100	96	77	10	87	109
a. Valor de la literatura.						
b. Con respecto al 100 % de la biodisponibilidad de la administración mediante inyección subcutánea.						

Tabla 2. PK de las películas F, G, H, J y K.

Valores de PK	Inyección subcutánea ^a	F	G	H	J	K
Dosis administrada (mg/kg)	0,5	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
N= ^b	6	4	5	5	8	8
C _{máx} (ng/ml)	331	94	132	91	107	100
T _{máx} (minutos)	25	25	40	28	13	14
AUC _{inf} (ng/ml·minuto)	17.828	6.210	9.511	6.285	5.019	5.680
Biodisponibilidad (%) ^c	100	61	82	66	57	65
a. Valor de la literatura.						
b. Número de conejos sometidos a ensayo (en cuanto a la Película F, se administraron dosis a 5 conejos, pero un punto de datos se rechazó como valor atípico (DT >2 de la media)).						
c. Con respecto al 100 % de la biodisponibilidad de la administración mediante inyección subcutánea.						

5

La película A (la única película que incluye propileno glicol) incorpora el clorhidrato de apomorfina disuelto en la monocapa a alta concentración y presenta una disolución veloz y una absorción inicial veloz. La estabilidad preliminar sugiere una estabilidad menor que la observada en la película B (una formulación de monocapa de glicerol que incluye clorhidrato de apomorfina cristalino).

10

La película C combina la capa de apomorfina de la película B con una capa neutralizante del pH que contiene carboximetil celulosa y fosfato inorgánico como base. Cinco minutos después de la administración de la dosis a los conejos con la película C, se recuperó una gran parte de la película. El análisis mostró que esta era la capa de apomorfina sin disolver. Se determinó que la capa de apomorfina no se disolvía bien en el tampón de fosfato, lo que explica el AUC y la C_{máx} bajos observados en esta formulación. El T_{máx} veloz observado en la película C parece que es un artefacto de la disolución insuficiente de la capa de apomorfina.

15

Las películas D y E se diseñaron para disolverse más velozmente al incluir una gran parte de almidón hidrolizado como disgregante. En el caso de la película E, el fosfato se reemplazó con una base orgánica (meglumina) para minimizar la interferencia con la disolución de la capa de apomorfina. La película D presentó una absorción más lenta y una mayor variabilidad (de conejo a conejo) que las películas A o B. La película E fue superior a la película D, pero presentó una absorción más lenta que las películas A y B.

20

En las películas F, G y H, la cantidad de clorhidrato de apomorfina en la capa de apomorfina se aumentó hasta el 55 % (p/p). Las películas F, G y H utilizan una base orgánica (es decir, meglumina, en el caso de la película F; citrato, en el caso de la película G, y una mezcla de meglumina y citrato, en el caso de la película H).

25

La película F presentó un AUC y una C_{máx} inferiores, un T_{máx} ligeramente más corto y menos variabilidad.

30

Por el contrario, la película G presentó valores de AUC y C_{máx} altos, pero un T_{máx} más prolongado y una variabilidad superior a la película F.

La película H funcionó de manera similar a la película F.

35

A fin de evaluar el impacto del agua sobre los parámetros farmacocinéticos, se añadieron 200 µl de agua a la boca de los conejos, después de la administración de la dosis con la película H. Se observó que el AUC y la C_{máx}

aumentaron, pero que el $T_{m\acute{a}x}$ aumentó también. El agua no ayudó a acelerar la absorción en los primeros puntos temporales.

5 Los neutralizantes del pH minerales (inorgánicos) parecen conducir a una $C_{m\acute{a}x}$ inferior, un $T_{m\acute{a}x}$ superior y una variabilidad superior. El citrato parece que se tolera mejor que el fosfato. La meglumina parece que proporciona los mejores resultados.

10 Las películas E, F, H, J y K presentan los parámetros farmacocinéticos más próximos a una inyección subcutánea (mejor forma de pico) después del ajuste de la dosis (es decir, usando cantidades mayores de clorhidrato de apomorfinina), demostrando las películas J y K los valores de $T_{m\acute{a}x}$ más rápidos y los valores de PK más próximos a aquellos observados en la inyección subcutánea de clorhidrato de apomorfinina.

15 Todas las bicapas tienen aproximadamente la misma velocidad inicial de absorción (es decir, 40 ng/ml en sangre a los 10 minutos después de la administración de la dosis).

20 Se ha observado que las monocapas tienen el inicio de absorción inicial más rápido. Esto resulta sorprendente dado el hecho de que el fármaco está protonado (véase el Ejemplo 6). Dado que la apomorfinina neutra tiene una velocidad de permeabilidad mucho mayor que la forma protonada, se puede concluir que la absorción de la monocapa va acompañada de la liberación de la sal de clorhidrato de la apomorfinina y en el tejido. Dado que el HCl es un posible irritante cuando se deja sin tampón (la saliva está sin tampón), el aumento del pH puede evitar cualquier irritación de los tejidos y, por lo tanto, se puede desear el uso de un neutralizante del pH (es decir, hasta un pH de 2,5 a 5,5).

25 La totalidad de la administración de la dosis se ha realizado con la película sublingual colocada contra la parte inferior de la boca (no sobre el lado inferior de la lengua) y con la capa de apomorfinina en contacto directo con los tejidos.

EJEMPLO 3: apomorfinina molida dispersa en película bicapa.

30 Mediante el uso de métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, se añade un polvo de clorhidrato de apomorfinina molido por chorro ($D_{95} < 20 \mu m$), junto con los otros componentes de la capa de apomorfinina, a una mezcla de etanol y acetato de etilo para crear una dispersión homogénea. La mezcla se extiende sobre un revestimiento de plástico delgado y se seca para producir una película. Esta película se puede administrar tal cual o combinada con una capa neutralizante, tal como según el Ejemplo 1. Asimismo, se contempla la adición de un agente neutralizante del pH molido por chorro a la capa neutralizante, ya sea su inclusión con la apomorfinina (es decir, para producir una capa individual, en donde tanto el clorhidrato de apomorfinina activo como un agente neutralizante se dispersen como agentes sólidos dentro de una capa individual) o a una capa neutralizante (es decir, para formar una película bicapa).

40 EJEMPLO 4: formas farmacéuticas que incluyen potenciadores de la permeación

45 Mediante el uso de métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, se incluye un potenciador de la permeación del 0,2 al 2 % (p/p) en la capa de apomorfinina de cualquiera de las películas A-H o, opcionalmente, en ambas capas de la película bicapa. El potenciador de la permeación puede ser monoestearato de glicerol o cualquier potenciador de la permeación descrito en el presente documento.

EJEMPLO 5: estudios de permeabilidad (referencia)

50 Se obtuvieron tejidos bucales recién extraídos de cerdo y se aislaron cuidadosamente las mucosas. Las membranas de la mucosa preparadas con un tamaño aproximado de 4 cm^2 se montaron entre las cámaras del donante y del receptor de las células de difusión de Franz con un área de difusión disponible de $1,77 \text{ cm}^2$. Los tratamientos y controles de ensayo se realizaron por cuadruplicado. El compartimento del receptor, que contenía una barra de agitación, se llenó de 8 ml de tampón KRB, a pH 7,4, que contenía BSA al 1 %. Las células de Franz se colocaron en un bloque de calentamiento/agitación. La temperatura se ajustó a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ con el fin de mantener la temperatura de la superficie del tejido a $32 \text{ }^\circ\text{C}$; la velocidad de agitación se ajustó a 400 rpm. Se añadieron dos mililitros del compuesto formulado a diferentes pH a las cámaras de los donantes, cubriendo completamente la mucosa expuesta. Todas las soluciones de administración de la dosis contenían el 0,1 % de ditionito de sodio, DMSO al 0,2 % y glicerina o propileno glicol al 5 %. El compartimento del donante se cubrió con Parafilm para minimizar la evaporación. Se tomó una alícuota ($\sim 0,5 \text{ ml}$) del compartimento del receptor a los 2, 60, 90 y 120 min y se reemplazó con un volumen igual de tampón calentado a $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Los puntos temporales de muestreo del compartimento del donante fueron 0, 60, 90 y 120 min. Las muestras se diluyeron con 0,5 ml (1:1) de ácido ascórbico acuoso al 10 %. La concentración de cada analito se cuantificó mediante LC-MS/MS. Todo el estudio se realizó en la oscuridad con luz amarilla y se usaron viales de vidrio y jeringas para el muestreo. El coeficiente de permeabilidad aparente (Papp), la cantidad total de flujo y el porcentaje de recuperación de los compuestos de control y ensayo se calcularon de la siguiente manera:

65

$$Papp = (dCr / dt) \cdot Vr / (A \cdot C0)$$

$$\text{Normalización de Papp} = (dC_r / dt) \cdot V_r / (A \cdot (C_d \text{ inicial} + C_d \text{ final})/2)$$

$$\text{Flujo} = (dC_r / dt) \cdot V_r / (A)$$

5

$$\text{Porcentaje de recuperación} = 100 \cdot ((V_r \cdot C_r \text{ final}) + (V_d \cdot C_d \text{ final})) / (V_d \cdot C_0)$$

10

En las ecuaciones anteriores, dC_r/dt es la pendiente de la concentración acumulativa del compartimento del receptor frente al tiempo, $\mu\text{M} \cdot \text{min}^{-1}$; A es el área de superficie de difusión de la membrana cutánea expuesta, $1,77 \text{ cm}^2$; V_r es el volumen del compartimento del receptor, 8,0 ml; V_d es el volumen del compartimento del donante, 2,0 ml; C_r es la concentración acumulativa del compartimento del receptor en μM ; C_0 es la concentración del donante a los 0 minutos de la incubación, μM ; $C_{r \text{ final}}$ es la concentración del receptor al final del período de incubación, μM ; $C_{d \text{ inicial}}$ es la concentración del donante al comienzo del período de incubación (intervalo), μM . $C_{d \text{ final}}$ es la concentración del donante al final del período de incubación (intervalo), μM . Los resultados se tabulan a continuación.

15

Tratamiento sometido a ensayo	Papp
pH 6,4	0,071
pH 6,8	0,054
pH 7,4	0,185
pH 8,0	0,556
pH 8,0 + monoestearato de glicerina al 1 %	2,34
pH 8,0 + estearato de magnesio al 1 %	0,3
pH 8,0 + acetato de tocoferol al 1 %	0,98

El monoestearato de glicerina y el acetato de tocoferol aumentan la velocidad aparente de permeabilidad a través del tejido bucal extirpado, mientras que el estearato de magnesio retarda la penetración.

20 EJEMPLO 6: película bicapa de ropinerol (referencia)

Se forma una película bicapa a partir de un ropinerol que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla R1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla R2.

25 La capa de API R1 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa e hipromelosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de EDTA disódico, glicerina, maltodextrina y sucralosa y la mezcla se agitó. Se añadieron acetona y mentol a esta solución y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió clorhidrato de ropinerol con agitación, formando una dispersión opaca. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno.

30

Tabla R1.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
Agua	38,6792		
Acetona	14,1509		
EDTA disódico	0,4643	0,9843	0,4249
HCl de ropinerol	16,3912	34,7494	15,0000
mentol	2,5050	5,3105	2,2924
glicerina	4,3386	9,1978	3,9703
Maltrin M180	19,2072	40,7194	17,5770
sucralosa	0,8698	1,8439	0,7959
Natrosol 250 G	1,2332	2,6145	1,1286
Natrosol 250 L	1,2332	2,6145	1,1286
Methocel E5	0,4584	0,9718	0,4195
Masa total, mg	100,0000	100,0000	43,1662
Sólidos teóricos, %	47,1698		

La capa neutralizante R2 se preparó mediante la adición lenta de hidroxietil celulosa al agua con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadió la totalidad de piridoxina, EDTA disódico, glicerina y maltodextrina y la mezcla se agitó. Se añadió acetona a esta solución y la mezcla se agitó, hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire, se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno.

Tabla R2.

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	85,8172		
acetona	1,7129		
piridoxina	5,1388	41,2092	10,3023
metabisulfito de sodio	0,0370	0,2965	0,0741
EDTA disódico	0,0314	0,2520	0,0630
glicerina	1,0963	8,7913	2,1978
Maltrin M180	0,6852	5,4946	1,3736
Natrosol 250 G	2,7407	21,9782	5,4946
Natrosol 250 L	2,7407	21,9782	5,4946
Masa total, mg	100,0000	100,0000	25,0000
Sólidos teóricos, %	12,4699		

La capa de agonista de dopamina (ropinerol) y la capa neutralizante se laminaron en conjunto mediante la aplicación de una pulverización de etanol entre las mismas. Esta construcción bicapa, intercalada entre dos soportes inertes, se secó en un horno. La bicapa seca se retiró de los soportes inertes, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado y se empaquetó en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante era opaca de color blanco.

15 EJEMPLO 7: ensayo de irritación (método general).

El día 1, se anestesian hámsteres sirios dorados adultos (de aproximadamente 8 semanas de edad y 100 gramos), distribuidos en 36 sometidos a ensayo con control (18/s) y 30 sometidos a ensayo con artículo de ensayo (15/sexo). Aproximadamente 1 cm² del abazón bucal izquierdo se raspa manualmente mediante raspado con un bisturí para retirar la capa de superficie de tejido sin hemorragia. El día 2, los artículos de ensayo se aplican a los abazones de ambos lados, raspados y no raspados, a las 9 de la mañana, a las 1 de la tarde y a las 5 de la tarde (tres veces al día). La administración de la dosis continúa durante un total de 28 días (es decir, hasta el día 29). Los animales de control se someten a tratamiento de manera similar, pero con una película de control aplicada a ambos abazones. La película de control se formula tal como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos, pero (i) sin ningún agonista de dopamina, (ii) sin un agente neutralizante del pH y (iii) con suficiente ácido (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético o ácido inorgánico) para producir un pH de menos de 3 después de la administración a, y disolución en, el abazón de un animal. Los signos sistémicos, el peso corporal y el consumo de alimentos se registran a diario. Los carrillos bucales se evertieron, se limpiaron de alimentos mediante lavado con agua destilada y gasa y se examinaron en busca de signos de irritación antes de la primera dosis los días 1, 2, 3, 4, 8, 14 y 21 y antes de la necropsia el día 29. Las necropsias se registran el día 2: 3 controles/sexo; día 5: 5 animales de control y 5 sometidos a tratamiento/sexo; día 29: 5 controles y 5 animales sometidos a tratamiento/sexo; día 43: 5 controles y 5 animales sometidos a tratamiento/sexo con examen de los signos graves e histopatología de los abazones. Cada animal se puede controlar para determinar el grado de irritación después de una administración. En el caso de los animales sometidos a raspado, los animales se pueden controlar durante la cantidad de tiempo necesaria para observar la curación en el carrillo bucal, al tiempo que reciben el tratamiento.

Las composiciones de la invención pueden ser no irritantes (por ejemplo, con un rendimiento igual que, o mejor que, una formulación de placebo libre de una sal de adición de ácido del activo), tal como se determina usando el ensayo descrito anteriormente.

40 EJEMPLO 8: estabilidad de las películas empaquetadas que incluyen clorhidrato de apomorfina.

Las películas (véase el Ejemplo 1) se empaquetaron individualmente con papeles metalizados de aluminio revestidos de plástico y se sellaron térmicamente para eliminar todo contacto con el aire o la luz. Se sometieron a ensayo las películas para determinar su estabilidad mediante la colocación de las películas empaquetadas en un horno a 40 °C. Después de 2 meses, se observó el color de las películas para determinar cualquier cambio de color que indicara la oxidación de la apomorfina a un producto de tipo quinona, que son de color azul a verde (véase Rehse Archives des Pharmazie 1969, 7, 488). Los resultados se proporcionan en la Tabla 3.

50

Tabla 3.

Película	1 mes a 40 °C	2 mes a 40 °C	
A	De incolora a color beis claro	Azul	
B	De incolora a color beis claro	De incolora a color beis claro	
C	De incolora a color beis claro	De incolora a color beis claro	
D	Sin someter a ensayo		
E	Incolora	De color azul claro	
F	Sin someter a ensayo		
G	Incolora	De color azul claro	
H	Sin someter a ensayo		
J	Incolora	De color azul claro	
K	Incolora	Incolora	

EJEMPLO 9: estudios de histología tisular.

5

A los animales (8 por grupo) se le administraron dosis 3 veces con la película J o la película K bicapa (disco de 7 mm, 1,1 mg de clorhidrato de apomorfina preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) con un intervalo de 2 horas entre las administraciones de las dosis. Con cada dosis administrada, se añadieron 500 µl de agua a la región sublingual inmediatamente después de administrar la dosis para imitar la salivación. Aproximadamente 4 horas después de la última dosis, se sacrificaron los animales, se extrajeron la lengua y el tejido sublingual adyacente e inmediatamente se fijaron mediante su colocación en formalina al 10 %. Los tejidos se procesaron y embebieron en parafina, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E). Se recortaron y procesaron tres secciones de la lengua y los tejidos sublinguales. Se prepararon portaobjetos histológicos a partir del tejido a observar de cada animal para incluir las secciones derecha, intermedia e izquierda para garantizar que el sitio de aplicación de la dosis fuera examinado microscópicamente. Se examinaron los portaobjetos resultantes.

10

15

No hubo observaciones macroscópicas (es decir, no hubo evidencia de irritación) debido al artículo de ensayo. En todos los portaobjetos, no hubo hallazgos microscópicos en ninguno de los grupos relacionados con la aplicación de las tiras de ensayo bicapa. No hay evidencia de irritación local relacionada con la aplicación de múltiples dosis de la tira de acuerdo con el procedimiento.

20

EJEMPLO 10: películas bicapa preparadas para estudios clínicos.

25

Las películas bicapa de placebo (película M) y API (película N) se prepararon tal como se describe a continuación para su uso en estudios clínicos.

Película de placebo (M1) (referencia)

30

La película de placebo es una película bicapa formada sin apomorfina y contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla M1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla M2.

35

La capa de apomorfina M1 se preparó mediante la combinación de acetona, monoestearato de glicerilo y mentol con agitación hasta que se produjo una solución uniforme y transparente. Se añadió agua y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió hipromelosa a esta solución lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme y transparente. A continuación, se añadieron metabisulfito de sodio y dihidrato de EDTA disódico, con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme. Se añadió hidroxietil celulosa a esta solución lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron glicerina, maltodextrina y sucralosa con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente/turbio.

40

45

Tabla M1

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	60,9548		
acetona	11,0307		
metabisulfito de sodio	0,5522	1,9710	0,4820
EDTA disódico, dihidrato	0,5555	1,9830	0,4849
mentol	2,3072	8,2357	2,0140
glicerina	1,8994	6,7800	1,6580
monoestearato de glicerilo	0,3343	1,1933	0,2918
maltodextrina M180	9,9469	35,5063	8,6829
sucralosa	1,4189	5,0647	1,2385
Natrosol 250 L	10,5069	37,5053	9,1717
Methocel E5	0,4932	1,7606	0,4305
Masa total, mg	100,0000	100,0000	24,4544
Sólidos teóricos, %	28,0145		

Tabla M2

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	59,1217		
acetona	10,7182		
HCl de piridoxina	2,4449	8,1065	1,6300
hidróxido de sodio	0,4886	1,6201	0,3258
metabisulfito de sodio	0,5571	1,8471	0,3714
EDTA disódico, dihidrato	0,5589	1,8531	0,3726
mentol	2,3341	7,7390	1,5561
glicerina	1,6712	5,5412	1,1142
monoestearato de glicerilo	0,3180	1,0544	0,2120
maltodextrina M180	10,0977	33,4803	6,7320
sucralosa	1,3778	4,5684	0,9186
Natrosol 250 L	10,3118	34,1900	6,8747
Masa total, mg	100,0000	100,0000	20,1074
Sólidos teóricos, %	30,1601		

- 5 La capa neutralizante M2 se preparó mediante la combinación de acetona, monoestearato de glicerilo y mentol para formar una mezcla. La mezcla se agitó hasta que se produjo una solución uniforme y transparente. Se añadió agua y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron hidróxido de sodio, HCl de piridoxina, metabisulfito de sodio y dihidrato de EDTA disódico con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme y transparente. Se añadió hidroxietil celulosa a esta solución lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso.
- 10 A continuación, se añadieron glicerina, maltodextrina y sucralosa con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. El líquido viscoso resultante se vertió como una capa uniforme sobre una capa seca de placebo separada (película M1) contra un soporte inerte y se secó en un horno. La bicapa seca resultante se retiró del soporte inerte, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó, posteriormente, en
- 15 bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante tenía un aspecto transparente/turbio.

Película N (película bicapa de API para estudios de prueba)

- 20 La película N es una película bicapa formada a partir de una capa de apomorfina que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla N1 y una capa neutralizante que contiene los componentes y las cantidades enumeradas en la Tabla N2.

- 25 La capa de apomorfina N1 se preparó mediante la combinación de acetona, monoestearato de glicerilo y mentol con agitación hasta que se produjo una solución uniforme y transparente. Se añadió, con agitación, clorhidrato de apomorfina (molido hasta un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 8 µm usando un molino de descarga de ciclón Jet-Pulverizer 2 Micron-Master con revestimiento de acero inoxidable, tal como se describe en el Ejemplo 1), formando una dispersión opaca. Se añadió agua y la mezcla se agitó. Se añadió hipromelosa a esta solución

lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme y transparente. A continuación, se añadieron metabisulfito de sodio y dihidrato de EDTA disódico con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme. Se añadió hidroxietil celulosa a esta solución lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron glicerina, maltodextrina y sucralosa con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. A continuación, el líquido viscoso se vertió como una capa uniforme sobre un soporte inerte y se secó en un horno. La capa seca resultante tenía un aspecto transparente/turbio.

Tabla N1

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	58,6167		
acetona	10,6170		
metabisulfito de sodio	0,5322	1,7297	0,4230
EDTA disódico, dihidrato	0,5325	1,7309	0,4233
HCl de apomorfina	3,7743	12,2677	3,0000
mentol	2,2274	7,2397	1,7704
glicerina	1,8489	6,0096	1,4696
monoestearato de glicerilo	0,3171	1,0306	0,2520
maltodextrina M180	9,5753	31,1228	7,6109
sucralosa	1,3674	4,4444	1,0869
Natrosol 250 L	10,1139	32,8735	8,0390
Methocel E5	0,4772	1,5511	0,3793
Masa total, mg	100,0000	100,0000	24,4544
Sólidos teóricos, %	30,7662		

10

Tabla N2

Componente	líquido a granel mg/100 mg	película seca mg/100 mg	película seca mg
agua	59,1217		
acetona	10,7182		
HCl de piridoxina	2,4449	8,1065	1,6300
hidróxido de sodio	0,4886	1,6201	0,3258
metabisulfito de sodio	0,5571	1,8471	0,3714
EDTA disódico, dihidrato	0,5589	1,8531	0,3726
mentol	2,3341	7,7390	1,5561
glicerina	1,6712	5,5412	1,1142
monoestearato de glicerilo	0,3180	1,0544	0,2120
maltodextrina M180	10,0977	33,4803	6,7320
sucralosa	1,3778	4,5684	0,9186
Natrosol 250 L	10,3118	34,1900	6,8747
Masa total, mg	100,0000	100,0000	20,1074
Sólidos teóricos, %	30,1601		

15

20

25

La capa neutralizante N2 se preparó mediante la combinación de acetona, monoestearato de glicerilo y mentol para formar una mezcla. La mezcla se agitó hasta que se produjo una solución uniforme y transparente. Se añadió agua y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron hidróxido de sodio, HCl de piridoxina, metabisulfito de sodio y dihidrato de EDTA disódico con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme y transparente. Se añadió hidroxietil celulosa a esta solución lentamente con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. A continuación, se añadieron glicerina, maltodextrina y sucralosa con agitación hasta que se produjo un líquido uniforme, transparente y viscoso. La mezcla resultante se colocó al vacío para eliminar las burbujas de aire. El líquido viscoso resultante se vertió como una capa uniforme sobre una capa seca que contenía HCl de apomorfina separada (película N1) contra un soporte inerte y se secó en un horno. La bicapa seca resultante se retiró del soporte inerte, se cortó en películas de dosis unitarias de un tamaño predeterminado (22 mm x 22 mm) y se empaquetó, posteriormente, en bolsas de papel metalizado individuales. La película bicapa seca resultante tenía un aspecto transparente/turbio.

Cuando se coloca una unidad de 3 mg, 22 mm x 22 mm en 10 ml de agua pura milliQ con una barra de agitación, se

mide un pH de entre 4,5 y 6,5.

EJEMPLO 11: prueba de fase I.

- 5 Se diseñó una prueba de fase I de centro individual en 15 participantes sanos para evaluar la farmacocinética de dosis individual, la seguridad y la tolerancia de una dosis individual de la película N administrada en un diseño cruzado. Se someten a tratamiento 15 voluntarios de género masculino sanos con un antiemético (10 mg de domperidona) durante tres días. El primer día, 12 participantes reciben una dosis equivalente a 3 mg de clorhidrato de apomorfina formulado en forma de película N con la capa de fármaco orientada hacia abajo, en dirección al suelo de la boca. 3 participantes reciben la película de placebo M. Se extraen muestras de sangre (5 ml) de todos los participantes antes de la administración de la dosis y a los 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 minutos después de la dosis. La sangre se centrifuga inmediatamente para recuperar el plasma que, a continuación, se almacena en hielo seco. Después de un período de depuración de 24 horas, se administran dosis a los mismos participantes por segunda vez con el mismo producto de ensayo y se colocan en el suelo de la boca, pero con la capa de fármaco orientada hacia el lado inferior de la lengua.

Las evaluaciones incluyen la determinación de PK y la tolerancia local.

Otras realizaciones

- 20 Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que esta puede tener modificaciones adicionales y la presente solicitud está destinada abarcar cualquier variación, uso o adaptación de la invención que se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones.
- 25 La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/423.858, presentada el 16 de diciembre de 2010, y la solicitud provisional estadounidense n.º 61/483.864, presentada el 9 de mayo de 2011.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de dosificación única formulada para administración sublingual, en donde la forma de dosificación única es una película bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa; en donde la primera capa comprende:
- (i) del 10 al 75 % (p/p) de apomorfina o una sal de adición de ácido de la misma;
 - (ii) del 0,5 al 16 % (p/p) de un polímero de peso molecular bajo que tiene un peso molecular promedio en peso de 5 kDa a 50 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa; y
 - (iii) del 4 al 35 % (p/p) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa, y
- la segunda capa comprende
- (i) un agente neutralizante del pH que es piridoxina, y
 - (ii) del 15 al 50 % (p/p) de un polímero de peso molecular alto que tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 60 kDa seleccionado de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa y metil celulosa.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la primera capa comprende del 30 al 75 % (p/p) de apomorfina o de una sal de adición de ácido de la misma.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la primera capa comprende del 0,5 al 10 % (p/p) del polímero de peso molecular bajo.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la primera capa comprende del 4 al 20 % (p/p) del polímero de peso molecular alto.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal de adición de ácido de apomorfina es clorhidrato de apomorfina.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la película comprende partículas de apomorfina que comprenden una sal de adición de ácido de apomorfina.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la película comprende de 2 a 60 mg de apomorfina o de una sal de adición de ácido de la misma.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición farmacéutica comprende, además, del 3 al 18 % (p/p) de plastificante.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el plastificante es glicerol.
10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéutica comprende del 1 al 50 % (p/p) de almidón hidrolizado.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el almidón hidrolizado es una maltodextrina.
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición farmacéutica comprende, además, un antioxidante.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el antioxidante es metabisulfito de sodio.
14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la composición farmacéutica comprende, además, un potenciador de la permeación.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el potenciador de la permeación es monoestearato de glicerol.
16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto.
17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas en un sujeto.

Figura 1

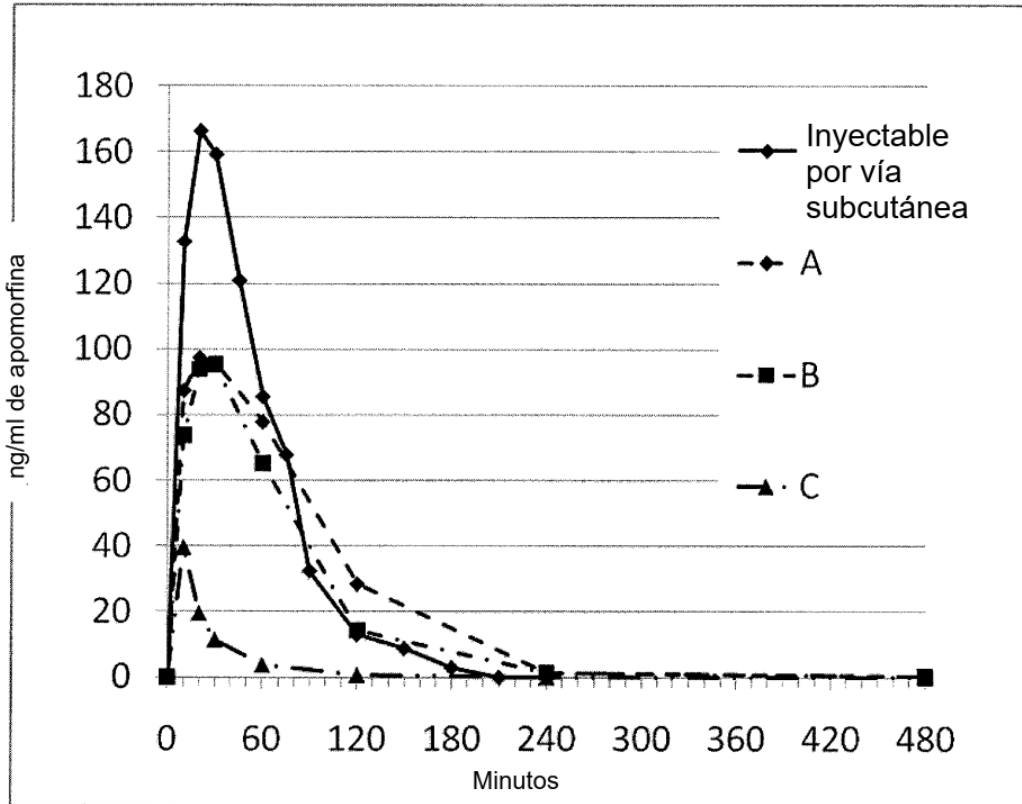


Figura 2

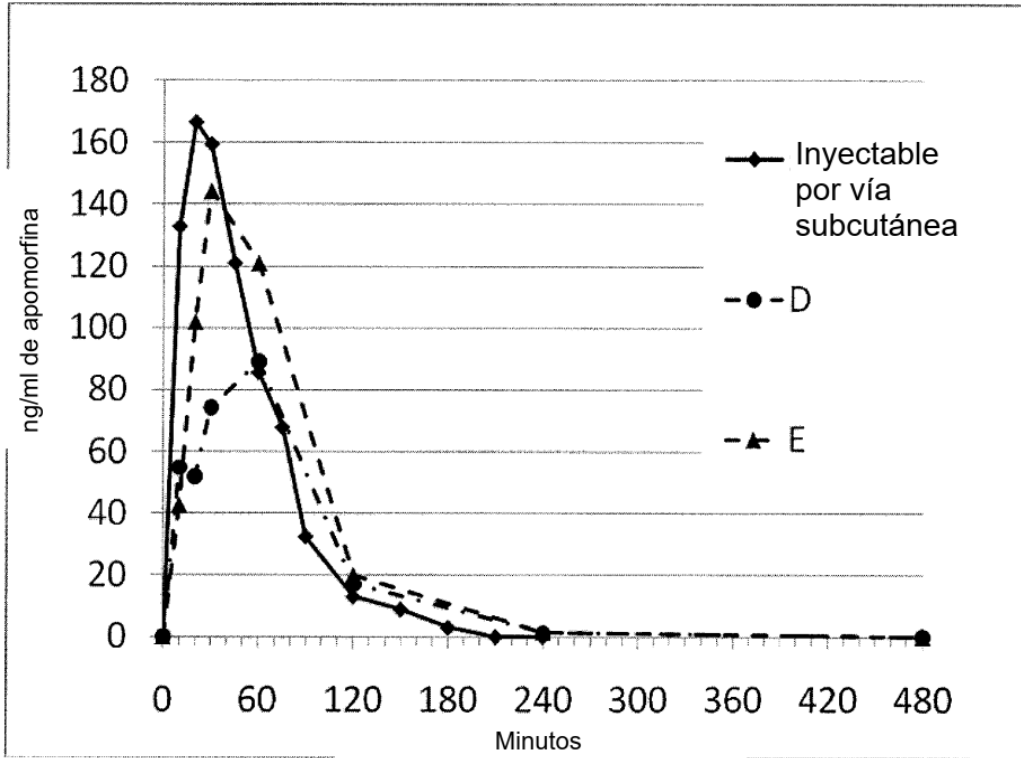


Figura 3

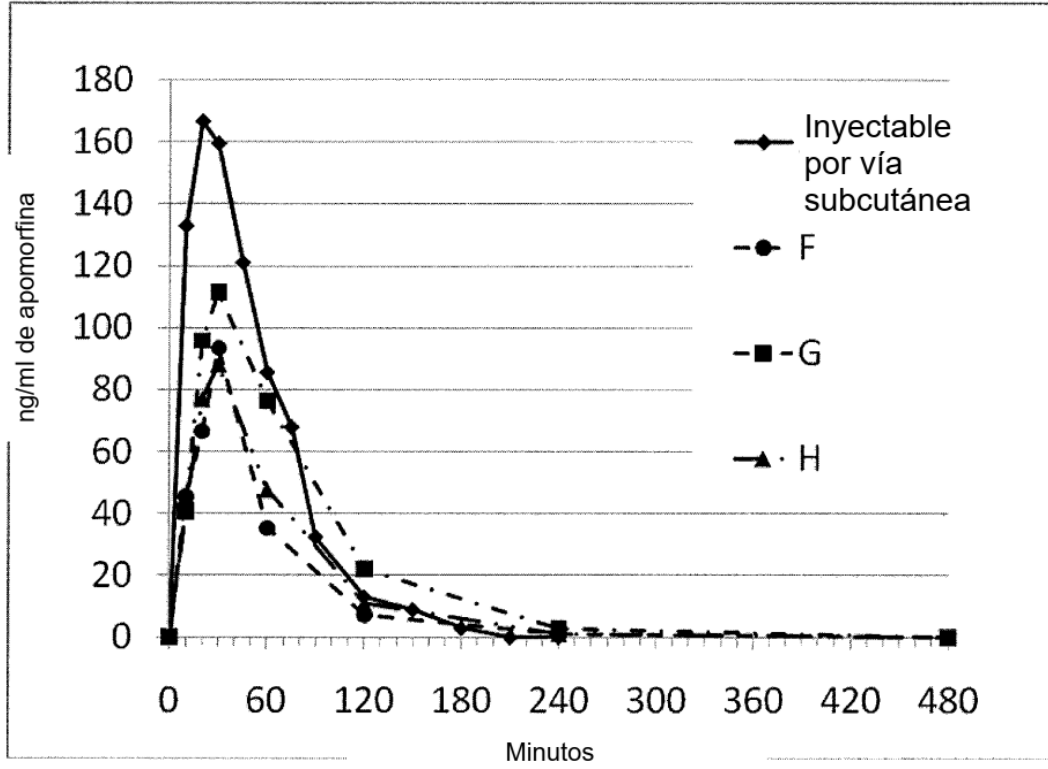


Figura 4

