



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014027087-2 B1



(22) Data do Depósito: 29/04/2013

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: TABLETE E MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM TABLETE DE MESILATO DE BROMOCRIPTINA

(51) Int.Cl.: A61K 9/14; A61K 9/20.

(30) Prioridade Unionista: 30/04/2012 US 13/460,452.

(73) Titular(es): VEROSCIENCE LLC.

(72) Inventor(es): ANTHONY H. CINCOTTA; CRAIG MICHAEL BOWE; PAUL CLARK STEARNS; LAURA JEAN WESTON.

(86) Pedido PCT: PCT US2013038655 de 29/04/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/165902 de 07/11/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/10/2014

(57) Resumo: TABLETE, MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM TABLETE DE MESILATO DE BROMOCRIPTINA, MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM TABLETE DE MESILATO DE BROMOCRIPTINA E MÉTODO DE TRATAMENTO PARA MELHORAR O CONTROLE GLICÊMICO DE DIABETES DO TIPO 2 EM UM PACIENTE. A presente invenção descreve formulações farmacêuticas de mesilato de bromocriptina e métodos para fabricação e uso das referidas formulações. As formulações são úteis para melhorar o controle glicêmico no tratamento do diabetes tipo 2.

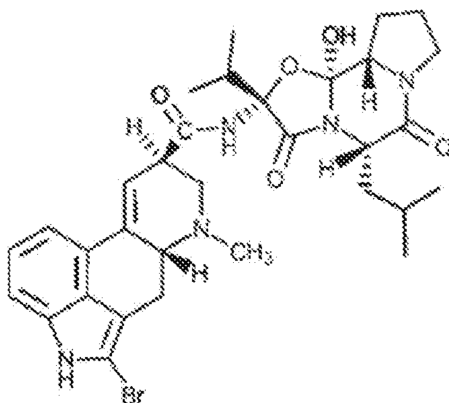
"TABLETE E MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM TABLETE DE MESILATO DE BROMOCRIPTINA"

Campo técnico

[0001] Esta invenção refere-se a formulações farmacêuticas e métodos para sua fabricação e uso e, mais particularmente, a formulações de mesilato de bromocriptina que são úteis para tratamento de diabetes do tipo 2.

Antecedentes da invenção

[0002] Bromocriptina ((5' α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotaman-3',6',18-triona, Registro CAS No. 25614-03-3) é um alcaloide de moléstia de cereais ("ergot" - ferrugem de gramíneas) que é um potente agonista do receptor de dopamina D2. O composto tem a fórmula a seguir:



[0003] As formas de dosagens orais sólidas de bromocriptina estão disponíveis como mesilato de bromocriptina de sal de sulfonato de ((5'a)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotaman-3',6'-18-triona mono-metano, Registro no CAS No. 22260-51-1) em um tablete contendo até 2,5 mg de bromocriptina ou na forma de cápsula contendo 5 mg de bromocriptina. A bromocriptina é útil no tratamento de determinadas disfunções associadas com hiperprolactinemia e acromegalia, na prevenção de lactação fisiológica, e no

tratamento de doença de Parkinson e na prevenção de tolerância para a terapia Levodopa para doença de Parkinson. Nas triagens clínicas, efeitos colaterais incluindo náusea, dor de cabeça, vertigem, fadiga, delírio, vômitos, convulsão abdominal, congestão nasal, constipação, diarreia e sonolência. Quando bromocriptina é utilizado como descrito acima, prolactina é reduzido para reduzir os níveis durante um período de 24 horas.

[0004] As patentes norte-americanas Nos. US 5,344,832; US 5,554,623, e US 5,716,957 discute um método para modificar e regular o metabolismo do lipídio e da glicose através da administração de um agonista de dopamina, por exemplo, bromocriptina, e/ou um estimulador de prolactina para retornar o tempo hormonal no centro neural do cérebro pra controlar a resistência á insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia.

[0005] As patentes norte-americanas Nos. US 5,468,755, US 5,756,513, e US 5,866,584 discutir um método para modificar e regular o metabolismo de lipídio e carboidrato geralmente para reduzir a obesidade, resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia.

[0006] A patente norte-americana No. US 5,679,685 discutir a liberação acelerada das formulações de mesilato de bromocriptina para regulação dos níveis de prolactina que são anormais durante os períodos particulares durante o dia.

[0007] A publicação internacional WO 2009/091576 discute composições para administração parenteral usando agonistas de dopamina tais como bromocriptina, que são descritos como sendo úteis para o tratamento de condições relacionadas ao metabolismo tais como diabetes do tipo 2.

[0008] O CYCLOSET®, uma forma de tablete de mesilato de bromocriptina provendo uma dose de 0,8 mg de bromocriptina, é aprovado por FDA para uma administração única diária para melhorar o controle glicêmico em adultos com o diabetes melitus do tipo 2, em uma dose de 2-6 tabletes (1,6 a 4,8 mg da dose total).

Sumário da invenção

[0009] Em um aspecto, a presente invenção provê uma forma de dosagem oral, por exemplo, um tablete, que inclui mesilato de bromocriptina micronizada e um ou mais excipientes. O mesilato de bromocriptina micronizado está presente em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina por forma de dosagem e tem Dv_{90} menor que cerca de 10 μm . A forma de dosagem provê um perfil de dissolução, quando testado em um aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos.

[0010] Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um método adicional para a fabricação de um tablete de mesilato de bromocriptina. O método inclui o processamento de mesilato de bromocriptina para reduzir o tamanho médio de partícula do mesilato de bromocriptina para prover mesilato de bromocriptina que tem um Dv_{90} menor que cerca de 20 μm e misturar o mesilato de bromocriptina processado com excipientes para formar uma mistura onde o mesilato de bromocriptina é distribuído de forma substancialmente igual na mistura. A mistura é comprimida para formar um tablete. O tablete inclui mesilato de bromocriptina em uma quantidade

que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina, e provê um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos.

Em um outro aspecto, a presente aplicação provê um método para a fabricação de um tablete de mesilato de bromocriptina. O método inclui a determinação de que o mesilato de bromocriptina tem uma distribuição de tamanho de partícula equivalente a uma distribuição de tamanho de partícula com base no volume com um Dv90 menor que cerca de 20 µm, misturar o mesilato de bromocriptina de distribuição de tamanho determinado de partícula com excipientes para formar uma mistura onde o mesilato de bromocriptina é distribuído de forma substancialmente igual na mistura. A mistura foi comprimida para formar um tablete. O tablete inclui mesilato de bromocriptina em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina; e provê um perfil de dissolução, quando testado em um aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um método de tratamento para melhorar o controle glicêmico em um paciente com diabetes do tipo 2. O método inclui a administração de um mesilato de bromocriptina em uma forma de dosagem oral, por exemplo, um tablete, que inclui mesilato de bromocriptina micronizado e um ou mais excipientes. O mesilato de

bromocriptina micronizado está presente em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina por forma de dosagem e tem Dv90 menor que cerca de 10 μm . A forma de dosagem provê um perfil de dissolução, quando testado no parêntese USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos.

[0011] Em um outro aspecto, a presente invenção provê um método adicional de tratamento para melhorar o controle glicêmico em um paciente com diabetes do tipo 2. O método inclui o processamento de mesilato de bromocriptina para reduzir o tamanho médio de partícula do mesilato de bromocriptina para prover mesilato de bromocriptina que tem um Dv90 menor que cerca de 20 μm e misturar o mesilato de bromocriptina processado com excipiente para formar uma mistura, onde o mesilato de bromocriptina distribuído de forma substancialmente igual na mistura. A mistura é comprimida para formar um tablete. O tablete inclui mesilato de bromocriptina em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina; e provê um perfil de dissolução, quando testado em aparelhos USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos. O tablete é provido para administração ao paciente.

[0012] Em um outro aspecto, a presente invenção provê um método adicional de tratamento para melhorar o controle glicêmico em um paciente com diabetes do tipo 2. O método inclui a determinação de que o mesilato de bromocriptina tem

uma distribuição de tamanho de partícula equivalente a uma distribuição de tamanho de partícula com base no volume com um Dv90 menor que cerca de 20 μm , misturar o mesilato de bromocriptina de distribuição de tamanho determinado de partícula com excipientes para formar uma mistura onde o mesilato de bromocriptina está distribuído de forma substancialmente igual na mistura. A mistura é comprimida para formar um tablete. O tablete inclui mesilato de bromocriptina em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina, e provê um perfil de dissolução, quando testado em um aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos. O tablete é provido para administração ao paciente.

[0013] Os detalhes de um ou mais concretizações da invenção são representados nos desenhos que acompanham o pedido e a descrição abaixo. Outras características, objetos, e vantagens serão aparentes a partir da descrição e dos desenhos, e das reivindicações que acompanham o pedido.

Descrição dos desenhos

[0014] A figura 1 ilustra um gráfico mostrado a correlação entre a liberação de mesilato de bromocriptina em cerca de 30 minutos para várias bateladas dos tabletes de mesilato de bromocriptina e o Dv90 das partículas do mesilato de bromocriptina a partir do qual a batelada foi preparada;

[0015] A figura 2 ilustra um gráfico mostrando a correlação entre a liberação de cerca de 30 minutos para várias bateladas de tabletes de mesilato de bromocriptina e a dimensão da distribuição do tamanho de partícula das

partículas de mesilato de bromocriptina a partir das quais a batelada foi preparada;

[0016] A figura 3 A mostra a distribuição do tamanho de partícula com base no volume medido para uma batelada de partículas de mesilato de bromocriptina antes da micronização;

[0017] A figura 3B mostra a distribuição do tamanho de partícula com base no volume medido para a batelada de partículas de mesilato de bromocriptina após a micronização;

[0018] A figura 4 ilustra a distribuição do tamanho de partícula com base no volume cumulativo para a batelada de partículas de mesilato de bromocriptina micronizada comparada com as bateladas de mesilato de bromocriptina utilizado nas tabelas que liberaram cerca de 96% de bromocriptina em cerca de 30 minutos (quando comparado com as bateladas que liberaram cerca de 78% de bromocriptina em cerca de 30 minutos); e

[0019] A figura 5 ilustra a distribuição do tamanho de partícula com base no volume medido para a batelada de partículas de mesilato de bromocriptina micronizado utilizado para fabricação de tabletes de mesilato de bromocriptina.

Descrição detalhada da invenção

[0020] "Cerca de", como utilizado aqui, significa aproximadamente, por exemplo, mais ou menos aproximadamente dez por cento do valor indicado.

[0021] "Partícula", como utilizado aqui, refere-se a uma unidade física agregada de um composto (por exemplo, mesilato de bromocriptina), ou seja, um pedaço ou um grão.

[0022] "Tamanho de partícula" como utilizado aqui refere-se a uma dimensão linear média de uma partícula de um composto,

por exemplo, o diâmetro de uma partícula esférica de um composto.

[0023] "Micronização", como utilizado aqui, refere-se a um processo de redução de tamanho médio de partícula de um material sólido, tipicamente para prover partículas com um tamanho de partícula de uns poucos micrômetros.

[0024] "Micronizado" como utilizado aqui, refere-se a um material que foi submetido a micronização.

[0025] O termo "forma de dosagem oral" refere-se a uma forma de dosagem do fármaco que provê a absorção de uma quantidade substancial do fármaco através da mucosa gástrica e/u mucosa intestinal do trato gastrointestinal.

[0026] O termo "tablete" refere-se a uma forma de dosagem oral que compreende uma mistura de substâncias ativas e excipientes, usualmente na forma de pó, prensada ou compactada a partir de um pó dentro de uma dose sólida.

[0027] "Distribuição de tamanho de partícula" como utilizado aqui se refere às proporções relativas de partículas de um composto, tal como mesilato de bromocriptina, tendo um tamanho de partícula determinado. Embora o tamanho de partícula de um objeto esférico pode ser de forma não ambígua e quantitativamente definida por seu diâmetro, partículas compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo, tal como mesilato de bromocriptina, por exemplo, pode ser não-esférico e irregular na forma. Existem vários métodos pelos quais os técnicos no assunto medem e expressam o tamanho de partículas não esféricas e partículas irregulares, tais como medir o tamanho de tais partículas usando difractometria laser e expressando o tamanho das referidas partículas com base na substituição de uma

determinada partícula com uma esfera imaginária que tem um de um número de propriedades das partículas. As referidas propriedades podem ser selecionadas a partir, por exemplo, mas não estão limitados, ao diâmetro de uma esfera imaginária tendo o mesmo volume da partícula sendo medida (tamanho de partícula com base no volume), o diâmetro de uma esfera imaginária tendo o mesmo peso como a partícula sendo medida (tamanho de partícula com base no peso), e o diâmetro de uma esfera imaginária tendo a mesma área superficial que a da partícula sendo medida (tamanho de partícula com base na área). Aqueles tendo um conhecimento no assunto estão familiarizados com os referidos métodos, e a maneira pela qual os resultados de tais métodos são expressos, e tais métodos podem ser aplicados às concretizações descritas aqui sem experimentação indevida. A distribuição de tamanho de partícula pode ser representada, por exemplo, graficamente como um gráfico. Um tipo comum de gráfico é um gráfico cumulativo pequeno que representa a fração (por exemplo, pelo número, volume ou massa) de partículas que são menores que o tamanho de partícula declarado.

[0028] Os parâmetros Dv_{10} , Dv_{50} , Dv_{90} e Dv_{99} representam o tamanho de partícula nos pontos de 10%, 50%, 90% e 99% do volume cumulativo da distribuição de tamanho de partícula pequeno. Assim, um " Dv_{10} " para um material representa um tamanho de partícula onde 10% do volume do material consistem de partículas tendo um tamanho de partícula igual ao valor de Dv_{10} ou menor. Um " Dv_{50} " para um material representa um tamanho de partícula onde 50% do volume do material consistem de partículas tendo um tamanho de partícula igual ao valor Dv_{50} ou menor. Um " Dv_{90} " para um material representa um

tamanho de partícula onde 90% do volume do material consistem de partículas tendo um tamanho de partícula igual ao valor Dv90 ou menor. Um "Dv99" para um material representa um tamanho de partícula onde 99% do volume do material consistem de partículas tendo um tamanho de partícula igual ao valor Dv99 ou menor.

[0029] O termo "amplitude" como aqui utilizado significa uma medida da largura da distribuição de determinado tamanho de partícula de um determinado composto compreendendo uma concretização descrita aqui. Em particular, a amplitude de uma determinada concretização pode ser provida por medida do tamanho das partículas de um determinado composto usando um método de distribuição de tamanho de partícula com base no volume e aplicação da fórmula abaixo, onde Dv90, Dv10 e Dv50 são como aqui anteriormente definido:

$$\text{Amplitude} = \frac{\text{Dv90} - \text{Dv10}}{\text{Dv50}}$$

[0030] O termo de "tratar" ou "tratamento" como utilizado aqui significa tratar ou tratamento de uma doença ou condição médica (tal como diabetes do tipo 2) em um paciente, tal como um mamífero (particularmente um humano) que compreende melhora a condição de doença ou médica, ou seja, eliminação ou regressão da indução da doença ou condição médica em um paciente, suprimindo a condição de doença ou condição médica, ou seja, diminuindo ou interrompendo o desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente, ou alívio do sintomas da doença ou condição médica em um paciente.

[0031] A presente invenção descreve formulações de mesilato de bromocriptina para melhorar o controle glicêmico e tratar o diabetes do tipo 2, métodos de fabricação para preparação

de tais formulações, bem como métodos de uso das referidas formulações. As formulações podem conter mesilato e bromocriptina em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg, por exemplo, cerca de 0,8 mg, de bromocriptina. O mesilato de bromocriptina pode estar presente nas formulações como o único ingrediente farmacologicamente ativo. As formulações de mesilato de bromocriptina podem ser na forma de dosagem oral, por exemplo, tabletes. O mesilato de bromocriptina pode ser distribuído de forma substancialmente igual nos tabletes.

[0032] Em um aspecto, a presente invenção descreve que na preparação de formulações de mesilato de bromocriptina para melhorar o controle glicêmico e tratar o diabetes do tipo 2, foi descoberto que o controle do tamanho das partículas de mesilato de bromocriptina nas formulações podem afetar a potência e o perfil de segurança do mesilato de bromocriptina. A presente invenção provê, portanto, métodos para fabricação de tabletes de bromocriptina compreendendo partículas de mesilato de bromocriptina tendo um tamanho de partícula controlado, que provê uma liberação mais consistente de mesilato de bromocriptina a partir da formulação, cuja liberação permite que a formulação seja terapêuticamente efetiva para tratamento do diabetes do tipo 2.

[0033] Em alguns aspectos, a presente invenção provê métodos para prover os tabletes de mesilato de bromocriptina com conteúdo uniforme, de modo que o mesilato de bromocriptina seja uniformemente distribuído dentro de uma mistura de ingredientes que é comprimido para formar tabletes, e cada um dos tabletes contém substancialmente a

mesma quantidade de mesilato de bromocriptina e, como resultado, provê substancialmente a mesma dose de mesilato de bromocriptina ao paciente. Esta propriedade é desejável de modo que os tabletes de bromocriptina provejam uma eficácia consistente, através da garantia de que cada tablete proveja uma quantidade eficaz do fármaco, mas também não provê doses muito altas do fármaco que pode conduzir os efeitos colaterais.

[0034] A forma de ação envolvida no uso de bromocriptina para melhorar o controle glicêmico e tratamento de diabetes do tipo 2 apresenta o desvio de desenvolver e fabricar formulações que são apropriadas para este propósito. Muitos fármacos trabalham melhor quando a ação farmacológica do fármaco (por exemplo, bloqueio de um receptor ou inibição de uma enzima) é mantida durante o período de tratamento. Embora não seja limitado pela teoria, resultante de estudos pré-clínicos sugerem que administração diária apropriadamente determinada de bromocriptina de manhã normaliza a atividade neurotransmissora do hipotálamo anormal que induz, potencializa, e mantém a resistência a insulina, estado de intolerância de glicose.

[0035] Assim, acredita-se que a formulação de mesilato de bromocriptina fabricado para melhorar o controle glicêmico e tratar o diabetes do tipo 2 pode prover uma liberação substancialmente completa, rápida e consistente do fármaco a partir da formulação para prover o perfil farmacocinético ótimo para tratar o diabetes. Por exemplo, embora não seja limitado pela teoria, a formulação de mesilato de bromocriptina para melhorar o controle glicêmico deve ser formulado em um tablete que proveja uma dose de pelo menos

cerca de 0,8 mg de bromocriptina e que libera pelo menos cerca de 80%, ou preferivelmente, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95%, do fármaco dentro de cerca de 30 minutos. A liberação do fármaco pode ser medida, por exemplo, usando métodos e aparelhos descritos na "U.S. Pharmacopoeia (USP), General Chapter 711, Dissolution, 34th Edition, 2011". Um método apropriado para medir a liberação de mesilato de bromocriptina a partir do tablete descrito na presente invenção pode utilizar o aparelho USP de método Paddle do tipo 2, a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico. O experimento de dissolução é tipicamente realizado em cerca de 37°C. A menos que um produto possa ser fabricado que proveja consistentemente a dose especificada e o perfil de liberação, o produto resultante pode ser menos efetivo para melhorar o controle glicêmico e o tratamento do diabetes do tipo 2 e, também pode resultar na incidência aumentada dos efeitos colaterais.

[0036] Uma formulação liberada acelerada de mesilato de bromocriptina foi descrito na patente norte-americana No. US 5,679,685, que discutem que a liberação acelerada a partir da formulação de mesilato de bromocriptina poderia ser conseguida através da formulação e bromocriptina, um antioxidante, um material de carga, um agente desintegrante, um agente de dissipação de água e um lubrificante. Em uma formulação preferida, a formulação de bromocriptina incluiu mesilato de bromocriptina junto com ácido cítrico, com amido, material de carga de lactose e dióxido de silício e estearato de magnésio. O uso de uma carga de lactose anidra é preferido para minimizar o conteúdo de umidade. O ácido cítrico é um antioxidante. O amido de milho é um agente desintegrante. O

dióxido de silício coloidal age como um dissipador de água. O estearato de magnésio age como um lubrificante. Embora a patente a US'685 descreva a preparação de liberação rápida de mesilato de bromocriptina em uma escala de laboratório, dificuldades foram encontradas, no entanto, na fabricação de tais formulações em uma grande escala apropriada para uso comercial devido a um alto grau de variação na dissolução e taxa de liberação de mesilato de bromocriptina a partir do produto fármaco acabado e, problemas para alcançar o produto com uniformidade aceitável foram observados.

[0037] Uma formulação e o processo para a preparação em grande escala de tabletes de mesilato de bromocriptina é descrito no Exemplo 1. O processo para preparação dos tabletes em uma escala de batelada de 80 kg envolvido em uma mistura geométrica dos ingredientes em várias sub-bateladas seguido por mistura final em um misturador V de 5 pés cúbicos seguido por descarga dentro de um recipiente de aço inoxidável que foi utilizado para alimentar uma prensa de tabletes na estação 38.

[0038] Para o propósito de validação do processo de fabricação, três tabeladas de 80 kg dos tabletes foram preparados usando o método descrito no Exemplo 1. Como descrito no Exemplo 2, ambas as propriedades de dissoluções (liberação do fármaco) e a uniformidade do conteúdo do tablete foram medidas para as amostras de tabletes de cada uma das bateladas. Todas as bateladas mostraram liberação aceitável do fármaco, onde pelo menos 97% do fármaco foi liberado em cerca de 30 minutos como medido usando o aparelho USP do método Paddle tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico a 37°C. Entretanto, as bateladas não

demonstraram uniformidade aceitável de conteúdo quando duas das três bateladas apresentaram um desvio padrão relativo (RSD) do conteúdo de bromocriptina maior que o critério de passe. Em adição, uma tendência foi observada para todas as três bateladas nas quais o maior conteúdo de ingrediente ativo foi observado nos tabletes preparados em relação ao final da corrida de compressão, o que sugeriu que a não uniformidade pode ser considerada pelo arranjo dos ingredientes na mistura após a combinação, mas antes da compressão de tablete foi realizada.

[0039] Um processo modificado foi, portanto, desenvolvido e realizado como descrito no exemplo 3. O tablete contém mesilato de bromocriptina (0,945 mg/tablete) junto com amido de milho (9,00 mg/tablete) como um desintegrante, ácido cítrico anidro granular (1,35 mg/tablete), lactose anidro (77,58 mg/tablete), dióxido de silício coloidal (0,45 mg/tablete) e estearato de magnésio (0,675 mg/tablete). Os tabletes foram preparados como descrito para os tabletes do Exemplo 1, exceto que o método para a mistura final e a formação de tablete foi modificado. Com base na conclusão de que o problema em conseguir a uniformidade de conteúdo quando do preparo de uma formulação como descrito no Exemplo 1, foi igualmente devido ao ajuste dos ingredientes após a realização da mistura final, mas antes da formação do tablete, por exemplo, como resultado da transferência da mistura a partir do misturador para os recipientes de armazenamento imediato antes da compressão da mistura da combinação, o método do Exemplo 3 foi modificado para permitir a transferência da mistura combinada diretamente a partir do recipiente de mistura para a prensa de tablete para

compressão da mistura combinada. Isto foi conseguido através da modificação do processo de fabricação de modo que o estágio final da mistura foi realizado em um funil de caixa, onde a lubrificação e a mistura final foram realizadas. Após a mistura, a combinação lubrificada é transferida diretamente a partir do funil de caixa para a prensa de tablete usando uma calha de transferência com válvula para evitar o assentamento do material antes da compressão do tablete.

[0040] A validação do método de fabricação descrito no Exemplo 3 para fabricação do tablete de mesilato de bromocriptina foi realizada como descrito no Exemplo 4. Três bateladas de 80 kg do tablete foram preparadas usando este método. Ambas as propriedades de dissolução (liberação do fármaco) e a uniformidade do conteúdo do tablete foram medidos para amostras de tabletes a partir de cada batelada. Todas as bateladas demonstraram liberação aceitável do fármaco, com uma média de pelo menos 95% do fármaco liberado em cerca de 30 minutos quando medido usando o aparelho USP do método Paddle tipo 2, a 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico a 37°C. Em adição, todas as bateladas demonstraram uniformidade de conteúdo de tabletes, com os valores de RSD que foram significativamente menores que os valores de RSD cotados no Exemplo 2 sendo observados. Portanto, uma melhora substancial na uniformidade do conteúdo do tablete foi conseguida pela modificação do processo envolvendo a realização da mistura em um funil de caixa e transferência do material de mistura diretamente para formação do tablete via uma calha de transferência com válvulas.

[0041] Com base nos resultados do Exemplo 4, um processo de fabricação realizado como descrito no Exemplo 3 é preferido

para fabricação de tabletes de mesilato bromocriptina apropriado para tratamento do diabetes do tipo 2 para prover tabletes com boa uniformidade de conteúdo. Após a mistura dos ingredientes da formulação, a compressão da mistura é realizada diretamente.

[0042] Apesar de o método do Exemplo 3 resultar em tabletes de mesilato de bromocriptina com boa uniformidade de conteúdo, foi observado inesperadamente que os tabletes feitos usando o método apresentou pobre reprodutibilidade da liberação do fármaco.

[0043] O problema de conseguir consistência, a liberação rápida do fármaco a partir de uma formulação de mesilato de bromocriptina preparada para melhorar o controle glicêmico no tratamento do diabetes do tipo 2 é ilustrado pelos dados descritos no Exemplo 5. Embora a validação da batelada descrita no Exemplo 4 todos demonstrou um perfil de liberação de fármaco aceitável (ou seja, onde uma média de cerca de 95% ou maior de liberação do fármaco foi liberado em cerca de 30 minutos), a dissolução resultante obtida com bateladas adicionais do tablete de mesilato de bromocriptina fabrico usando a formulação e o processo de fabricação do Exemplo 3 mostrou variabilidade substancial na porcentagem de fármaco liberado em 30 minutos (como determinado usando o aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C). Embora determinadas bateladas tenham tido um perfil de liberação aceitável (ou seja, cerca de 90% ou maior de liberação em cerca de 30 minutos), várias bateladas tiveram um diminuição significativa e um grau inaceitável de liberação. Ver tabela 7.

[0044] Como descrito no Exemplo 6, uma investigação

extensiva foi conduzida para determinar a causa da variabilidade observada. Esta investigação incluiu uma avaliação do método analítico utilizado para determinar a quantidade de bromocriptina dissolvido, uma revisão dos materiais brutos, equipamento, operadores, registro de batelada, e dados da batelada, e o efeito da variação no tempo de mistura, dureza do tablete, velocidade do alimentador, tamanho da partícula de lactose, concentração reduzida do estearato de magnésio, remoção do dióxido de silício, e concentração reduzida ou aumentada do amido de milho. Em adição, as bateladas do mesilato de bromocriptina utilizados nos lotes de tabletes tendo diferentes perfis de liberação foram comparadas usando calorimetria diferencial de varredura para investigar se uma mudança na forma do bromocriptina pode ser responsável pela liberação variável do fármaco. Nenhuma destas investigações substituiu na teve sucesso na identificação de uma razão para as propriedades de liberação variável do fármaco que foram observadas.

[0045] Finalmente, a regra possível do tamanho de partícula de mesilato de bromocriptina utilizado no processo de fabricação foi investigada. O mesilato de bromocriptina utilizado para a preparação dos tabletes foi preparado por um processo no qual os cristais de mesilato de bromocriptina foram gerados por adição de ácido metanosulfônico em um último estágio do processo de produção. Embora este processo produza mesilato de bromocriptina de alta qualidade, ele não controla a distribuição do tamanho de partículas. A partir da medida da distribuição do tamanho de partícula dos lotes de mesilato de bromocriptina utilizados para preparar as varias bateladas de tabletes, foi observado que os lotes de mesilato

de bromocriptina utilizado para preparar os tabletes tiveram uma variedade de distribuição de tamanho de partícula.

[0046] Foi também observado que existia uma correlação entre a distribuição de tamanho de partícula e se ou não os tabletes fabricados usando vários lotes de mesilato e bromocriptina proveram liberação do fármaco da maneira requerida para melhorar efetivamente o controle glicêmico no tratamento do diabetes do tipo 2, como resumido na Tabela 9. Em particular, foi observado que a preparação dos tabletes de mesilato de bromocriptina a partir de mesilato de bromocriptina tendo um Dv_{90} menor que cerca de 20 μm proveu, consistentemente, um perfil de liberação de fármaco no qual cerca de 90% ou mais de mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos. Ao contrário, os tabletes de mesilato de bromocriptina preparados a partir de mesilato de bromocriptina tendo um Dv_{90} maior que cerca de 20 μm falho em prover, consistentemente um perfil de liberação no qual pelo menos 90% do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos. A correlação entre o tamanho de partícula do mesilato de bromocriptina e a dissolução é mostrada na forma gráfica na figura 1.

[0047] Foi também observado que havia uma correlação entre a amplitude de distribuição do tamanho de partícula com base no volume e na liberação do fármaco. A preparação dos tabletes de mesilato de bromocriptina a partir de mesilato de bromocriptina com uma distribuição de tamanho de partícula tendo uma amplitude menor que cerca de 2,0 proveu, consistentemente, um perfil de liberação de fármaco no qual 90% ou mais do fármaco foi liberado em cerca de 30 minutos, enquanto os tabletes de mesilato de bromocriptina preparados

a partir do mesilato de bromocriptina tendo uma distribuição de partícula com base no volume tendo uma amplitude maior que cerca de 2 não proveu consistentemente um perfil de liberação de fármaco onde pelo menos 90% do fármaco foi liberado em cerca de 30 minutos. A correlação entre a amplitude de distribuição de tamanho de partícula do mesilato de bromocriptina e a dissolução é mostrada na forma gráfica da figura 2.

[0048] Com base nos resultados acima mencionados foi, portanto, demonstrado que a fabricação de tabletes de mesilato de bromocriptina para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes do tipo 2 pode ser melhorada significativamente através do controle cuidadoso do tamanho das partículas de mesilato de bromocriptina utilizado na fabricação de tabletes. Através do controle do tamanho de partícula, os tabletes podem ser fabricados, o que proveem consistentemente um perfil de liberação onde cerca de 90% ou mais do fármaco foi liberado em cerca de 30 minutos garantindo assim que o produto seja produzido com uma potência consistentemente aceitável e o perfil de segurança para melhorar o controle glicêmico e tratamento do diabetes do tipo 2. Isto é particularmente útil quando um método de fabricação é empregado que consiga melhorar a uniformidade do conteúdo pelo emprego direto da transferência da mistura da formulação de bromocriptina para formação do tablete após combinação, sem deixar tempo para os ingredientes se estabelecerem na mistura combinada. As vantagens incluem a capacidade para reprodutibilidade da produção do produto fármaco com um conteúdo de fármaco definido e perfil de liberação do fármaco para encontrar o padrão de qualidade

determinado pelas autoridades regulatórias do fármaco, tal como "Food and Drug Administration".

[0049] Com base nos estudos mencionados acima, os inventores descobriram métodos que, pelo uso de mesilato de bromocriptina com tamanho de partícula controlado, bem como outros métodos descritos aqui, os tabletes de mesilato de bromocriptina que são apropriados para melhorar o diabetes do tipo 2 podem ser preparados consistentemente com boas propriedades de liberação do fármaco, bem como com boa uniformidade de conteúdo.

[0050] Um método que foi observado como útil é o controle do tamanho das partículas pelo uso de mesilato de bromocriptina micronizado. Em um aspecto, foi descoberto que uma formulação e mesilato de bromocriptina superior para melhorar o controle glicêmico e tratar o diabetes do tipo 2 pode ser preparado pelo uso de mesilato de bromocriptina micronizado para fabricação de tabletes de mesilato de bromocriptina. O mesilato de bromocriptina micronizado pode ter um Dv_{90} menor que cerca de 10 μm . Em algumas concretizações, o bromocriptina micronizado tem um Dv_{90} menor que cerca de 5 μm .

[0051] Em algumas concretizações, o mesilato e bromocriptina micronizado tem um Dv_{90} menor que cerca de 15 μm . Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina micronizado tem um Dv_{99} menor que cerca de 10 μm .

[0052] Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina micronizado tem uma distribuição de tamanho de partícula com base no volume, onde não mais que cerca de 20% do mesilato de bromocriptina tem um tamanho de partícula menor que cerca de 1 μm .

[0053] O tablete de mesilato de bromocriptina preparado usando bromocriptina micronizado é formulado para prover um perfil de dissolução tal que, quando testado no aparelho USP de método Paddle tipo 2 a 50 rpm, em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, o tablete foi liberado pelo menos em cerca de 80%, preferivelmente, pelo menos em cerca de 90% do mesilato e bromocriptina em cerca de 30 minutos. Preferivelmente, o tablete de mesilato de bromocriptina provê um perfil de dissolução de modo que o tablete seja liberado em pelo menos cerca de 95% do mesilato de bromocriptina em cerca de 30 minutos. Em algumas concretizações, o tablete de mesilato de bromocriptina provê um perfil de dissolução de modo que o tablete seja liberado em pelo menos cerca de 80% e, preferivelmente, pelo menos cerca de 90%, do mesilato de bromocriptina em cerca de 20 minutos.

[0054] Embora o tablete de mesilato de bromocriptina seja formulado para prover um perfil de distribuição tal que, quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 ml de 0,1 N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, o tablete seja liberado em pelo menos cerca de 80%, preferivelmente, cerca de 90%, ou mais preferivelmente, cerca de 95% do mesilato de bromocriptina em cerca de 30 minutos, uma liberação extremamente rápida do mesilato de bromocriptina a partir da formulação pode não ser desejado, uma vez que uma formulação que libere o bromocriptina extremamente rápido pode resultar em um pico indesejado, *in vivo*, dos níveis do fármaco e pode não ser apropriado para o tratamento do diabetes do tipo 2, ou resultar no aumento dos efeitos colaterais. Portanto, em algumas concretizações, o tablete de mesilato e bromocriptina preparado usando o

mesilato e bromocriptina micronizado é formulado para prover um perfil de dissolução tal que, quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 ml de 0,1 N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, não mais que cerca de 75%, não mais que cerca de 60%, ou não mais que cerca de 50% do mesilato de bromocriptina tenha sido liberado em cerca de 7 minutos, e/ou não mais que cerca de 90%, não mais que cerca de 85%, não mais que cerca de 80%, ou não mais que cerca de 75% do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 10 minutos. O perfil de liberação pode ser conseguido através da produção de tabletes de mesilato de bromocriptina usando mesilato de bromocriptina tendo uma distribuição de tamanho particular de partícula de modo que o produto fármaco finalizado provê consistentemente um perfil de dissolução que é apropriado para o tratamento do diabetes do tipo 2.

[0055] O tablete de mesilato de bromocriptina preparado usando o mesilato de bromocriptina micronizado é formulado para prover um perfil farmacocinético, onde o tempo para concentração máxima no plasma (T_{max}) após a administração e seis tabletes de mesilato de bromocriptina, cada um provendo uma dose de cerca de 0,8 mg de bromocriptina, está entre cerca de 30 e cerca de 60 minutos, tal como cerca de 50 minutos, por exemplo, 53 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de jejum, ou entre cerca de 90 e cerca de 120 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de alimentação elevada de gordura, para os indivíduos adultos.

[0056] O tablete de mesilato de bromocriptina pode conter uma quantidade de mesilato de bromocriptina que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de mesilato e

bromocriptina por tablete.

[0057] A formulação descrita aqui pode incluir adicionalmente ácido cítrico. O ácido cítrico pode agir como um antioxidante para melhorar a estabilidade de bromocriptina, mas também pode aumentar a absorção de bromocriptina. Outros antioxidantes que podem ser utilizados incluem, mas não estão limitados a, vitamina A, C, E, beta-caroteno, zinco, selênio, glutathione, coenzima Q-10 e equinácea. As formulações descritas aqui podem também incluir um ou mais agentes desintegrantes. Exemplos de agentes desintegrantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, amido de milho, glicolato de amido de sódio, carboximetil celulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, croscarmellose de sódio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose substituída por alquila inferior, amido, amido pré-gelatinizado e alginato de sódio. As formulações descritas aqui podem também incluir um ou mais diluentes. Exemplos de diluentes apropriados incluem, mas não estão limitados a, lactose (por exemplo, monohidrato, monohidrato de pulverização a seco, anidro e do gênero), manitol, xilitol, dextrose, sucrose, sorbitol, celulose micro-cristalina, amido, e diidrato de fosfato de cálcio dibásico. As formulações aqui descritas podem também incluir um ou mais lubrificantes. Exemplos de lubrificantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico, talco, gliceril behenato, polietileno glicol, polímeros de óxido de polietileno, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, oleato de sódio, estearil

fumarato de sódio, DL-leucina, sílica coloidal, e outros conhecidos da técnica. Em algumas concretizações, as formulações utilizadas é substancialmente preparada como descrito no Exemplo 9 usando mesilato de bromocriptina micronizado.

[0058] A micronização provê a redução do tamanho de partícula para prover partículas que são da ordem de microns em diâmetros quando medido pelos métodos conhecidos pelos técnicos no assunto, tal como o método de distribuição de volume. Os métodos de micronização do mesilato de bromocriptina para fornecer formulações descritas aqui incluem aquelas que são conhecidas pelos técnicos do assunto e incluem, mas não estão limitados a, moagem, trituração, e o uso de fluidos supercríticos. Por exemplo, um método de micronização (as "rápidas expansões de soluções supercríticas" ou método RESS), material é dissolvido no fluido supercrítico sob alta temperatura e pressão e a solução resultante é expandido através de um bico para formar partículas menores.

[0059] Micronização por moagem a jato é um método que pode ser utilizado para produzir partículas na faixa de micrômetro inferior, e é o método preferido para micronização do mesilato de bromocriptina. Em resumo, o material bruto com um tamanho máximo de cerca de 1 a 2 mm é introduzido dentro da câmara de moagem via uma corrente de gás. Dentro da câmara de moagem uma corrente de gás circular acelera as partículas que são micronizada por colisão que cada um dos outros ou com a parede da câmara. As partículas moídas são removidas a partir da câmara de moagem pela corrente de gás, enquanto o maior permanece dentro devido às forças centrífugas. No processo

preferido para micronização de bromocriptina, micronização é realizada usando um moinho a jato sob uma atmosfera de nitrogênio em uma temperatura controlada em cerca de 0°C.

[0060] Exemplo 7 descreve a preparação de bateladas de mesilato de bromocriptina micronizado e caracterização de suas propriedades. Como mostrado na tabela 10, a micronização produziu material de bromocriptina com distribuição de tamanho de partícula similar após micronização mesmo quando os lotes de mesilato e bromocriptina com materiais particularmente diferentes foram utilizados como o material de partida. Exemplos de distribuição de tamanho de partícula para um lote de mesilato de bromocriptina antes de e após a micronização são mostrados nas figuras 3A e 3B.

[0061] O exemplo 8 ilustra o perfil de liberação melhorado e consistente do fármaco que pode ser conseguido pelo emprego de mesilato de bromocriptina micronizado para preparar os tabletes de mesilato de bromocriptina. Os tabletes preparados com mesilato de bromocriptina micronizado tem liberação de fármaco significativamente melhorado (98% do bromocriptina liberado por 30 minutos) comparado aos tabletes preparado a partir da mesma batelada de mesilato de bromocriptina sem micronização (que liberou apenas 69% do mesilato e bromocriptina em 30 minutos).

[0062] A relação entre a distribuição do tamanho de partícula e liberação do fármaco/dissolução para mesilato de bromocriptina é ilustrado adicionalmente na figura 4. A figura 4 mostra os gráficos cumulativos da distribuição do tamanho de partícula com base no volume para três bateladas de mesilato de bromocriptina: uma batelada de mesilato de bromocriptina que foi utilizada em uma formulação de tablete

de mesilato de bromocriptina (preparada como descrito no Exemplo 3) que foi liberado 96% do mesilato e bromocriptina a 30 minutos quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C; uma batelada de mesilato de bromocriptina que foi utilizado em uma formulação de tablete de mesilato de bromocriptina (preparado como descrito no Exemplo 3) que foi liberado cerca de 78% do mesilato de bromocriptina a 30 minutos quando utilizando um aparelho USP de método Paddle tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C provendo consistentemente um perfil de liberação de fármaco dentro de cerca de 30 minutos. O resultado é conseguido pelo controle da distribuição do tamanho de partícula do mesilato de bromocriptina para dentro da faixa de tamanho de partícula que foi observado para resultar nos tabletes de bromocriptina tendo o perfil de liberação de fármaco desejado.

[0063] Em algumas concretizações, a medida do tamanho de partícula é empregada para selecionar o mesilato de bromocriptina tendo uma distribuição do tamanho de partícula que provê consistentemente um perfil de liberação de fármaco, onde pelo menos cerca de 80%, ou preferivelmente, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95%, do fármaco é liberado dentro de cerca de 30 minutos. O método compreende a determinação de que o mesilato de bromocriptina teve uma distribuição de tamanho de partícula que provê o perfil de liberação de fármaco requerida e mistura subsequentemente de distribuição de tamanho de partícula determinado com excipientes para formar uma mistura onde o mesilato de bromocriptina é substancial e igualmente distribuído na

mistura e, então, compressão da mistura para formar um ou mais tabletes. O tablete pode compreender uma quantidade de mesilato e bromocriptina que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina. O tablete pode prover um perfil de dissolução, quando testado em um aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 80%, ou preferivelmente, pelo menos cerca de 90% ou cerca de 95%, de mesilato e bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos. O método compreende, preferivelmente, a determinação de que o mesilato de bromocriptina tem um Dv90 menor que 20 µm. Não foi essencial determinar a distribuição do tamanho de partícula com base no volume *per se*, uma vez que outros métodos de medida de distribuição de tamanho de partícula (tais como métodos com base no número ou métodos com base na massa) poderiam ser utilizados. O método deve, entretanto, compreender a determinação de que a distribuição de tamanho de partícula de mesilato de bromocriptina é equivalente a um Dv90 menor que cerca de 20 µm.

[0064] Em algumas concretizações, a medida do tamanho de partícula é empregada para selecionar o mesilato de bromocriptina tendo uma distribuição de tamanho de partícula que provê consistentemente um perfil de liberação do fármaco onde pelo menos cerca de 80% e, preferivelmente, pelo menos cerca de 90%, do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 20 minutos quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico em cerca de 37°C.

[0065] Em algumas concretizações, a medida do tamanho de partícula é empregada para selecionar o mesilato de

bromocriptina tendo uma distribuição de tamanho de partícula que provê consistentemente um perfil de liberação de fármaco onde não mais que cerca de 75%, não mais que cerca de 60%, ou não mais que cerca de 50% de mesilato e bromocriptina foi liberado em cerca de 7 minutos quando testado com o aparelho USP de método Paddle do tipo 2 em 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, e/ou não mais que cerca de 90%, não mais que cerca de 85%, não mais que cerca de 80% ou não mais que cerca de 75%, do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 10 minutos quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 em 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C.

[0066] Em algumas concretizações, a medida do tamanho de partícula é empregada para selecionar o mesilato de bromocriptina tendo uma distribuição de tamanho de partícula que provê consistentemente um tablete com um perfil farmacocinético onde o tempo para a concentração máxima no plasma (T_{max}) após a administração de seis tabletes de mesilato de bromocriptina, cada um provendo uma dose de cerca de 0,8 mg de bromocriptina, está entre cerca de 30 e cerca de 60 minutos, tais como cerca de 50 minutos, por exemplo, cerca de 53 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de jejum, ou entre cerca de 90 e cerca de 120 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de alimentação de alto teor de gordura, para indivíduos adultos.

[0067] O tamanho das partículas de mesilato de bromocriptina e a distribuição do tamanho de partícula podem ser determinados por qualquer um de vários métodos. Os métodos úteis para análise do tamanho de partícula dentro da

faixa de cerca de 10 nm a 100 μm , incluem, mas não estão limitados a: análise de tamanho de partícula de difração a laser, peneiramento mecânico, microscopia óptica, ultracentrifugação, sedimentação, permeabilidade ao ar, microscopia eletrônica, microscopia eletrônica de varredura e técnicas de contagem Coulter. Os métodos para determinação do tamanho de partícula são descritos, por exemplo, em Martin et al., "Physical Pharmacy", 3rd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1983); e Merkus et al., "Particle Size Measurements", Fundamentals, Practice, quality, Springer (2009).

[0068] A microscopia óptica é útil para a medida do tamanho de partícula na faixa de cerca de 0,2 μm a cerca de 100 μm . para microscopia óptica, uma emulsão ou suspensão, diluída ou não diluída, é montada em uma célula de deslizamento ou de rolagem. A ocular do microscópio é ajustada com um micrômetro através do qual o tamanho das partículas pode ser estimado.

[0069] O peneiramento mecânico utiliza uma série de peneiras padrões calibrado pelos Padrões do Órgão Nacional. As peneiras mecânicas podem ser utilizadas para material de peneira tão fina quanto 44 μm (Peneira No. 325). As peneiras fabricadas pelo entalhe da foto e eletro-formação estão disponíveis com aberturas de 90 μm a 5 μm .

[0070] As medidas obtidas usando difração de laser são preferidas. Estas técnicas operam em princípio em tamanhos diferentes de partículas produzem um padrão de difração diferente, que depende do tamanho da partícula. Na análise de tamanho de partícula a laser, a luz do laser que foi passada através de uma amostra de partículas é disseminada sobre uma lente Fourier que focaliza a luz de varredura sobre uma

disposição de detecção. Um algoritmo de inversão é utilizado para inferir a distribuição do tamanho de partícula a partir dos dados de luz difracionada colhida.

[0071] A medida de difração do laser de tamanho de partícula pode utilizar um método de secagem (onde uma suspensão do composto/sal em um fluxo de ar cruza o feixe de laser) ou um método úmido (onde uma suspensão do composto/sal em um meio de dispersão líquida, tal como isooctano ou cerca de 0,05% de lecitina em isooctano ou (por exemplo, se o composto é solúvel em isooctano), 0,1% de Tween 80 em água, cruza o feixe de laser. Com a difração de laser, o tamanho de partícula é preferivelmente calculado usando o cálculo de Fraunhofer; e/ou preferivelmente, um Aparelho Sympatec ou um Aparelho Malvern Mastersizer é utilizado para a medida.

[0072] A faixa de distribuição do tamanho de partícula definida aqui estão baseadas na medida feita usando tecnologia e instrumentos usando a análise de tamanho de partícula a laser usando o instrumentos e métodos desenvolvidos pela SYMPATEC GmbH, em particular, Sympatec HELOS que pode prover a análise de tamanho de partícula de amostras secas ou úmidas, ou seja, de pós, suspensões, emulsões, ou pulverização e é construído para especificações de ISO13320 - "Particle Size Analysis - laser diffraction methods".

[0073] Não obstante, a variabilidade esperada nos valores precisos para medir o tamanho de partícula e a distribuição do tamanho das partículas obtidas usando instrumentos diferentes e métodos analíticos, as reivindicações não pretendem ser limitativas a ou para um método particular de medida ou análise do tamanho da partícula.

[0074] Em algumas concretizações, o tamanho da partícula do mesilato e bromocriptina utilizado para fazer o tablete de mesilato de bromocriptina é controlado através da inclusão no processo de fabricação de uma etapa de processamento de mesilato de bromocriptina para reduzir seu tamanho médio de partícula de modo a prover o mesilato e bromocriptina que tem um Dv90 menor que cerca de 20 μm . O mesilato de bromocriptina utilizado como um material de partida pode ter um Dv90 maior que cerca de 20 μm e o processamento pode incluir a redução do tamanho das partículas de mesilato de bromocriptina (por exemplo, através da moagem, trituração, ou micronização) ou peneiramento para remover partículas grandes. Após o tamanho de partícula de mesilato de bromocriptina foi reduzido, o mesilato e bromocriptina são misturados com excipientes para formar uma mistura onde o mesilato de bromocriptina é igualmente distribuído na mistura, e então a mistura é comprimida para formar um ou mais tabletes. O tablete pode compreender uma quantidade de mesilato de bromocriptina que provê uma dose de pelo menos cerca de 0,8 mg de bromocriptina. O tablete pode prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 80%, preferivelmente, cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95% do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30 minutos. Em algumas concretizações, o tablete pode prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 ml de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, onde pelo menos cerca de 80%, ou pelo menos 90%, do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 30

minutos. Em algumas concretizações, o tablete pode prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 ml de 0,1N de ácido clorídrico em cerca de 37°C, onde não mais que cerca de 75%, não mais que cerca de 60%, ou não mais que cerca de 50% do mesilato e bromocriptina foi liberada em cerca de 7 minutos, e/ou não mais que cerca de 90%, não mais que cerca de 85%, não mais que cerca de 80% ou, não mais que cerca de 75% do mesilato de bromocriptina foi liberado em cerca de 10 minutos.

[0075] Em algumas concretizações, o tablete pode ter um perfil farmacocinético onde o tempo para a concentração máxima de plasma (T_{max}) seguindo a administração de seis tabletes de mesilato de bromocriptina, cada uma provendo uma dose de cerca de 0,8 mg de bromocriptina, está entre cerca de 30 e cerca de 60 minutos, tais como cerca de 50 minutos, por exemplo, cerca de 53 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de jejum, ou entre cerca de 90 e cerca de 120 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de alta alimentação de gordura, para indivíduos adultos.

[0076] Em algumas concretizações dos métodos descritos acima, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação de tabletes é selecionado ou processado para ter um Dv_{90} menor que cerca de 20 μm , menor que cerca de 18 μm , menor que cerca de 16 μm , menor que cerca de 15 μm , menor que cerca de 10 μm , ou menor que cerca de 5 μm . Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado por ter um Dv_{50} menor que cerca de 10 μm , menor que cerca de 8 μm , menor que cerca

de 7 μm , ou menor que cerca de 5 μm . Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado por ter um Dv10 menor que cerca de 5 μm , ou menor que cerca de 3 μm , ou menor que cerca de 2 μm . Em algumas concretizações dos métodos descritos acima, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado para ter uma distribuição de tamanho de partícula baseado no volume, de modo que não mais que cerca de 40%, não mais que cerca de 20%, não mais que 10% ou não mais que cerca de 5% do mesilato e bromocriptina tem um tamanho de partícula menor que cerca de 1 μm .

[0077] Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado por ter um tamanho de partícula de modo que a distribuição do tamanho de partícula tem um Dv90 de cerca de 20 μm ou menor, um Dv50 de cerca de 10 μm ou menor e um Dv10 de cerca de 5 μm ou menor. Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado por ter um tamanho de partícula tal que a distribuição de tamanho de partícula tem um Dv90 de cerca de 15 μm ou menor, um Dv50 de cerca de 8 μm ou menor e um Dv10 de cerca de 3 μm ou menor. Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado por ter um tamanho de partícula de modo que a distribuição de tamanho de partícula tenha um Dv90 de cerca de 10 μm ou menor, um Dv50 de cerca de 5 μm ou menor e um Dv10 de cerca de 3 μm ou menor. Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação dos

tabletes é selecionado ou processado por ter um tamanho de partícula de modo que a distribuição do tamanho de partícula tem um Dv90 de cerca de 8 μm ou menor, um Dv50 de cerca de 5 μm ou menor e um Dv10 de cerca de 3 μm ou menor. Em algumas concretizações, o mesilato e bromocriptina utilizado para fabricação dos tabletes é selecionado ou processado por ter um tamanho de partícula de modo que a distribuição do tamanho de partícula tenha um Dv90 de cerca de 5 μm ou menor, um Dv50 de cerca de 3 μm ou menor e um Dv10 de cerca de 1 μm ou menor.

[0078] Em algumas concretizações, o mesilato de bromocriptina utilizado para fabricação de tabletes é selecionado ou processado por ter um tamanho de partícula com base no volume de modo que a amplitude do tamanho de partícula é de cerca de 3 μm ou menor, cerca de 2,5 ou menor, ou cerca de 2 ou menor.

[0079] Em adição, em algumas concretizações, a medida do tamanho de partícula como descrito acima e o processamento para reduzir o tamanho de partícula médio pode ser combinado para prover o controle adicional na preparação dos tabletes de mesilato de bromocriptina. Por exemplo, após o processamento para reduzir o tamanho de partícula médio, a medida de tamanho de partícula pode ser realizado para garantir que a distribuição do tamanho de partícula está dentro de uma faixa que provê consistente liberação do fármaco. Em adição, a micronização pode ser empregada como uma técnica para reduzir o tamanho de partícula para preparar um tablete de mesilato de bromocriptina que compreende bromocriptina micronizado como descrito em maiores detalhes abaixo.

[0080] O tablete de mesilato de bromocriptina preparado pelos métodos descritos aqui podem ser formulados com ácido cítrico. A formulação pode também incluir um agente desintegrante. Em algumas concretizações, o agente desintegrante é amido de milho. Em algumas concretizações, a formulação compreende adicionalmente lactose, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio. Em algumas concretizações, o tablete de mesilato de bromocriptina é preparado substancialmente como descrito no Exemplo 1.

[0081] Como discutido acima, os dados providos no Exemplo 8 (Tabela 11) ilustra o efeito de processamento do mesilato de bromocriptina para melhorar e prover as propriedades de dissolução consistente e mostrar que um grau significativamente maior de liberação de fármaco (em 30 minutos) foi obtido a partir de tabletes fabricados usando mesilato de bromocriptina micronizada como comparado na mesma batelada de mesilato de bromocriptina sem micronização. Os dados também demonstram a eficácia de controle de tamanho de partícula e empregando o processamento para reduzir o tamanho de partícula de mesilato de bromocriptina para produzir consistentemente de um produto de fármaco com propriedades de liberação superior.

[0082] Os tabletes de mesilato de bromocriptina descritas aqui, e os tabletes de mesilato de bromocriptina preparado pelos métodos aqui, pode ser utilizado para tratar o diabetes do tipo 2 através da melhora de controle glicêmico em um indivíduo com o diabetes do tipo 2. O tablete é administrado dentro de cerca de duas horas após acordar de manhã com comida. A dose inicial é de cerca de 0,8 mg de bromocriptina diariamente, que é aumentada semanalmente de um tablete até

uma dose diária máxima tolerada de cerca de 1,6 a cerca de 4,8 mg (2 a 6 tabletes) é conseguida.

EXEMPLOS

[0083] As descobertas dos inventores estão ilustradas pelos exemplos a seguir, os quais não pretendem limitar o escopo de proteção das reivindicações. Outras variações ou concretizações da invenção serão também aparentes aos técnicos no assunto, a partir das descrições acima e dos Exemplos a seguir:

Exemplo 1 - Preparação de uma formulação de tabletes de mesilato de bromocriptina:

[0084] Os tabletes de bromocriptina são preparados tendo os ingredientes listados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Formulação do tablete de mesilato de bromocriptina

Ingrediente	Quantidade (mg/tablete)	Quantidade (kg/batelada)
Mesilato de bromocriptina USP	0,945	0,84
Amido de milho NF	9,00	8,00
Ácido cítrico granular anidro USP	1,35	1,20
Lactose anidra NF	77,58	69,00
Dióxido de silício coloidal NF	0,45	0,40
Estearato de magnésio NF	0,675	0,60
Peso total	90,0	80,0

[0085] Os tabletes foram preparadas através da mistura geométrica via trituração de mesilato de bromocriptina (Euticals S.p.a. Milan) com amido de milho, com quatro triturações em um misturador PK BlendMaster™ V. Sequencialmente, duas sub-cargas de ácido cítrico anidro granular e amido de milho foram misturados em um PK BlendMaster™. Estas duas sub-cargas foram cada uma divididas em duas sub-cargas iguais, resultando um total de quatro sub-cargas. Cada um a das quatro triturações de mesilato de

bromocriptina foi então misturado com quantidades ajustadas, de lactose anidra, amido de milho e um ácido cítrico/amido de milho sub-total em um misturador Fielder PMA 65 para formar quatro pré-misturas [A-D]. Uma quantidade de 2,0 kg foi removida após a pré-mistura A seguir para mistura em um PK BlendMaster™ com dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio para formar uma pré-mistura lubrificante. As quatro pré-misturas foram então carregadas em ordem sequencial, com a pré-mistura lubrificante carregada entre as pré-misturas B e C, dentro de um misturador V de 5 pés cúbicos, onde a mistura de lubrificante/final foi realizada. A mistura lubrificada foi então descarregada dentro de um recipiente de aço inoxidável que foi utilizado para alimentar uma prensa de tabletes HATA estão 38. Os tabletes foram comprimidos usando a prensa de tablete.

Exemplo 2 - Estudos de Validação para Tabletes preparados de acordo com o Exemplo 1:

[0086] As três bateladas foram preparadas usando o método descrito no Exemplo 1 para validar o método fabricado.

[0087] Os perfis de liberação do fármaco para amostras dos tabletes foram medidos usando o aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C. a tabela 2 abaixo mostra o perfil de liberação do fármaco obtido para tabletes a partir de cada batelada.

Tabela 2

Liberação do fármaco a partir de três bateladas de tabletes de mesilato de bromocriptina preparados como descritos no Exemplo 1.

Número da Batelada	Tempo (minutos)	% da média liberação (n = 12)
1	10	78
	20	96
	30	99
	40	100
2	10	72
	20	91
	30	97
	40	98
3	10	81
	20	95
	30	100
	40	101

[0088] Em adição, a uniformidade da mistura e a uniformidade do conteúdo do tablete foram avaliadas.

[0089] A uniformidade da mistura foi avaliada para verificar o conteúdo da formulação em pós em dez ocais no misturador após a mistura final, mas antes da formação do tablete. Todas as bateladas apresentaram o critério quanto a uniformidade da mistura.

[0090] A uniformidade do conteúdo do tablete foi avaliada em uma amostra de 60 tabletes a partir de cada batelada. Os tabletes foram avaliados para verificar, *inter alia*, a quantidade de bromocriptina presente no tablete em relação à quantidade marcada de 8,0 mg de bromocriptina. Em adição, a média e o desvio padrão relativo (RSD) do conteúdo de mesilato de bromocriptina foi calculado para cada batelada. A uniformidade do conteúdo resultante obtida está resumida na tabela 3. Os requerimentos da uniformidade do conteúdo do tablete não foram observados para as bateladas 2 e 3. Em

adição, uma inclinação foi observada para todas as três bateladas nas quais o conteúdo mais alto do ingrediente ativo foi observado nos tabletes preparados em relação ao final da corrida de compressão.

Tabela 3

Avaliação da uniformidade de conteúdo para três bateladas dos tabletes de mesilato de bromocriptina preparado como descrito no Exemplo 1 (n = 60 tabletes para cada batelada).

No. Batelada	Conteúdo de bromocriptina (% de marcação)		RSD	RSD - critério de passagem†	Passou/Falhou
	Média	Faixa			
1	101,5	95,4-108,9	3,13	4,52	Passou
2	103,0	96,7-113,2	4,03	4,01	Falhou
3	100,5	92,2-113,1	5,05	4,85	Falhou

† O critério de passagem RSD varia de acordo com o conteúdo de bromocriptina e são calculados usando o método de Bergum. Alcançar o critério provê 90% de garantia de que pelo menos 95% das futuras amostras a partir da população de amostra passaria pelo teste de uniformidade do conteúdo USP.

Exemplo 3 - Procedimento modificado para a preparação de uma formulação de tablete de mesilato de bromocriptina:

[0091] Os tabletes de mesilato de bromocriptina foram preparados tendo os ingredientes listados na tabela 4 abaixo:

Tabela 4

Formulação do tablete de mesilato de bromocriptina

Ingrediente	Quantidade (mg/tablete)	Quantidade (kg/batelada)
Mesilato de bromocriptina USP	0,945	0,84
Amido de milho NF	9,00	8,00
Ácido cítrico anidro granular USP	1,35	1,20
Lactose anidro NF	77,58	69,00
Dióxido de silício coloidal NF	0,45	0,40
Estearato de magnésio NF	0,675	0,60
Peso total	90,0	80,0

[0092] Os tabletes foram preparados por mistura geométrica via trituração de mesilato de bromocriptina (Euticals S.p.a., Milan) com amido de milho com quatro triturações em um misturador PK BlendMaster™ V. Sequencialmente, as duas sub-cargas de ácido cítrico anidro granular e amido de milho foram misturados em um PK BlendMaster™. Estas duas sub-cargas foram cada uma divididas em duas sub-cargas iguais, resultando um total de quatro sub-cargas. Cada uma das quatro triturações de mesilato de bromocriptina foi então misturada com quantidades ajustadas com lactose anidra, amido de milho e uma sub-carga de ácido cítrico/amido de milho em um misturador Fielder PMA 65 para formar quatro pré-misturas [A-D]. Uma quantidade de 2,0 kg é removido após pré-mistura A para mistura em um PK BlendMaster™ com dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio para formar uma pré-mistura lubrificante. As quatro pré-misturas foram então carregadas de modo sequencial, com a pré-mistura lubrificante carregada entre pré-misturas B e C, em uma tremonha em caixa de 8 pés cúbicos, onde a mistura lubrificante/final foi realizada. A mistura lubrificada foi então transferida a partir de uma tremonha em caixa para uma prensa de tablete usando uma calha de transferência com válvulas e, então, foi comprimido usando

uma prensa de tablete HATA de 38 estações.

Exemplo 4 - Estudos de Validação para tabletes preparados de acordo com o Exemplo 3.

[0093] Para validação do método de fabricação, três bateladas foram preparadas usando o método descrito no Exemplo 3.

[0094] Os perfis de liberação do fármaco para amostras de tabletes foram medidos usando o aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm, em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico a 37°C. A Tabela 5 abaixo mostra o perfil de liberação do fármaco obtido para os tabletes de cada uma das bateladas.

Tabela 5

Liberação do fármaco a partir das três bateladas de tabletes de mesilato de bromocriptina preparados como descrito no Exemplo 3.

Número da Batelada	Tempo (minutos)	% da média liberação (n = 12)
1	10	91
	20	101
	30	104
	40	103
2	10	84
	20	100
	30	103
	40	104
3	10	83
	20	95
	30	97
	40	98
	40	101

[0095] Em adição, a uniformidade da mistura e a uniformidade do conteúdo do tablete foram avaliadas.

[0096] A uniformidade da mistura foi avaliada para verificar o conteúdo da formulação em pós de dez locais no misturador após a mistura final, mas antes da formação do

tablete. Todas as bateladas apresentaram o critério quanto à uniformidade da mistura.

[0097] A uniformidade do conteúdo do tablete foi avaliada em uma amostra de 60 tabletes a partir de cada batelada. Os tabletes foram avaliados para verificar, *inter alia*, a quantidade de bromocriptina presente no tablete em relação à quantidade marcada de 8,0 mg de bromocriptina. Em adição, a média e o desvio padrão relativo (RSD) do conteúdo de mesilato de bromocriptina foi calculado para cada batelada. Os resultados obtidos da uniformidade do conteúdo estão resumidos na tabela 6. Neste caso todas as três bateladas atenderam os requerimentos da uniformidade do conteúdo do tablete, com os valores RSD que foram significativamente menores do que os valores RSD cotados no Exemplo 2 sendo observado.

Tabela 6

Avaliação da uniformidade de conteúdo para três bateladas dos tabletes de mesilato de bromocriptina preparado como descrito no Exemplo 4 (n = 60 tabletes para cada batelada).

No. Batelada	Conteúdo de bromocriptina (% de marcação)		RSD	RSD - critério de passagem†	Passou/Falhou
	Média	Faixa			
1	102,5	98,6-110,4	1,83	4,18	Passou
2	101,5	96,9-107,0	2,24	4,52	Passou
3	100,8	95,7-105,9	1,83	4,75	Passou

† O critério de passagem RSD varia de acordo com o conteúdo de bromocriptina e são calculados usando o método de Bergum. Alcançar o critério provê 90% de garantia de que pelo menos 95% das futuras amostras a partir da população de amostra passaria pelo teste de uniformidade do conteúdo USP.

Exemplo 5 - Avaliação da liberação do fármaco a partir das

preparações dos tabletes de mesilato de bromocriptina:

[0098] Durante um período de tempo, o número de bateladas de tabletes de mesilato e bromocriptina foi preparado pelos métodos substancialmente similares ao método descrito no Exemplo 1 usando o mesilato e bromocriptina micronizado adquirido de Euticals, S.p.a.. A liberação do fármaco a partir de cada batelada de tabletes foi medido usando o aparelho US de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C em 30 minutos. O resultado da medida de liberação de fármaco, mostrando a porcentagem de liberação o fármaco em cerca de 30 minutos para cada batelada (entradas 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 20 e 22 são para bateladas de tablete único, outros entradas representam dados a partir de bateladas de tabletes múltiplos) é resumido na tabela 7 abaixo.

Tabela 7

Os resultados de dissolução mostrando a percentagem de mesilato de bromocriptina liberado em 30 minutos a partir de bateladas diferentes de tabletes de mesilato e bromocriptina preparada através dos métodos substancialmente similares ao do Exemplo 1.

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

Exemplo 6 - Investigação da causa de liberação de fármaco variável a partir das preparações de tablete de mesilato de

bromocriptina:

[0099] Uma investigação foi conduzida dentro de razões potenciais para a liberação variável do fármaco a partir de preparações diferentes do tablete de mesilato de bromocriptina. A investigação analítica coberta bem como as fontes de fabricação para os resultados de liberação de fármaco inesperado.

[0100] Um número de variáveis no método analítico HPLC utilizou a medida de extensão de liberação do fármaco foram investigados. Embora tenha sido observado que melhoras mínimas para reduzir a variabilidade poderiam ser conseguidas, por exemplo, pelo uso de baixo teor de cristais actínicos, um auto-amostrador de HPLC frio, e seringas plásticas descartáveis, a variabilidade não poderia ser atribuída apenas às causas laboratoriais.

[0101] A investigação do processo de fabricação incluiu numerosos aspectos do processo de produção, incluindo os materiais brutos, equipamentos, operadores, registro de batelada, e dados da batelada, sem identificação de uma causa raiz. Como um resultado, de estudos de menor escala foi designado para avaliar as variáveis da formulação e as variáveis chaves operacionais do processo de produção. Um resumo destes estudos e dos resultados obtidos está provido na Tabela 8.

Tabela 8

Resumo das investigações do processo conduzido para investigar a causa de liberação variável do fármaco a partir das preparações de tablete de mesilato de bromocriptina

Descrição do estudo	Resultados da dissolução
Baixo período da mistura lubrificante	Comparável ao controle
Alto período da mistura lubrificante	Comparável ao controle
Baixa dureza do tablete	Comparável ao controle
Alta dureza do tablete	Comparável ao controle
Baixa velocidade do alimentador	Comparável ao controle
Alta velocidade do alimentador	Comparável ao controle
Pequeno tamanho da partícula de lactose	Comparável ao controle
Concentração reduzida do estearato de magnésio	Comparável ao controle
Remoção do dióxido de silício	Comparável ao controle
Concentração reduzida do amido de milho	Comparável ao controle
Concentração aumentada de amido de milho	Comparável ao controle

[0102] Finalmente, a regra possível do tamanho de partícula de mesilato de bromocriptina utilizado no processo de fabricação foi investigada. A distribuição do tamanho de partícula com base no volume para o mesilato e bromocriptina utilizado na preparação das bateladas de tablete foi medida por difractometria a laser usando um difractômetro Sympatec HELOS Laser. Os resultados estão mostrados na Tabela 9, os quais listam a distribuição de tamanho de partícula de bromocriptina que foi determinado para as várias bateladas do mesilato de bromocriptina e a porcentagem do fármaco que foi liberado durante 30 minutos determinados para cada uma das bateladas.

Tabela 9

Resultados de dissolução mostrando a relação entre as porcentagens de mesilato de bromocriptina liberado durante 3 minutos nas bateladas de tabletes de mesilato e bromocriptina, e as distribuições de tamanho de partícula do mesilato de bromocriptina utilizado para preparação do tablete.

Entrada do tablete	Dv10	Dv50	DV90	Amplitude	Porcentagem média de liberação em cerca de 30 minutos (n = 6 a 24)
1	1,5	4,2	12,6	2,7	96
2	1,5	4,2	12,6	2,7	93
3	1,8	5,3	14,4	2,4	93
4	1,6	4,6	12,3	2,3	93
5	1,8	5,3	14,4	2,4	91
6	2,4	7,2	15,3	1,8	91
7	2,4	7,2	15,3	1,8	94
8	2,4	7,2	15,3	1,8	95
9	2,4	7,2	15,3	1,8	96
10	2,4	7,2	15,3	1,8	97
11	2,4	7,2	15,3	1,8	98
12	2,4	7,2	15,3	1,8	98
13	2,4	7,2	15,3	1,8	99
14	2,4	7,2	15,3	1,8	104
15	3,1	10,4	28,1	2,4	89
16	3,1	10,4	28,1	2,4	91
17	2,4	7,2	15,3	1,8	91
18	3,1	10,4	28,1	2,4	92
19	3,1	10,4	28,1	2,4	92
20	3,1	10,4	28,1	2,4	87
21	3,1	10,4	28,1	2,4	87
22	3,1	10,4	28,1	2,4	87
23	3,1	10,4	28,1	2,4	89
24	3,9	13,7	57,4	3,9	78
25	3,1	10,4	28,1	2,4	89
26	3,1	10,4	28,1	2,4	82
27	3,1	10,4	28,1	2,4	84
28	2,3	7,9	25,8	3,0	68
29	2,3	7,9	25,8	3,0	72
30	2,3	7,9	25,8	3,0	76

[0103] Os resultados mostram uma correlação entre a liberação dos fármacos e a distribuição de tamanho de partícula do mesilato e bromocriptina que foi utilizado para preparar a batelada de tablete. Os tabletes preparados usando as partículas de mesilato de bromocriptina onde o Dv90 foi menor que cerca de 20 μm consistentemente provendo um perfil de liberação onde 90% ou maior do fármaco foram liberados em cerca de 30 minutos. Em contraste, o material com uma distribuição e tamanho de partícula maior que cerca de 20 μm provendo uma liberação variável ou uma liberação baixa do fármaco. A correlação entre a porcentagem de liberação do fármaco e Dv90 é ilustrada na figura 1.

[0104] Adicionalmente, a amplitude da distribuição de tamanho de partícula foi também correlacionada com a liberação do fármaco. A correção entre a porcentagem de liberação do fármaco e a amplitude de distribuição do tamanho de partícula está ilustrada na figura 2.

Exemplo 7 - Micronização do mesilato de bromocriptina:

As bateladas de massa de mesilato e bromocriptina foram micronizada usando uma moagem a jato sob uma atmosfera de nitrogênio em uma temperatura controlada de 0°C. A distribuição de tamanho de partícula no volume foi medida usando um difratômetro Sympatec HELOS H1013 a Laser. A tabela 10 mostra a distribuição de tamanho de partícula de mesilato de bromocriptina medido para cada batelada de mesilato de bromocriptina antes e após a micronização demonstrando que a micronização de materiais de massa tendo completamente diferente da distribuição de tamanho de partícula diferente antes da micronização resultante dos materiais micronizado com distribuição de tamanho de partícula similar. A figura 3

A mostra a distribuição de tamanho de partícula com base no volume para o material da Tabela 6 da entrada 1 antes da micronização e figuras 3B mostra a distribuição de tamanho de partícula com base no volume medido para o mesmo material após micronização.

O perfil de impureza (porcentagem de maior impurezas), padrão de difração do pó no raio-X, espectro I.R., e termogramas de calorimetria de varredura diferencial dos lotes de mesilato de bromocriptina antes e após a micronização foram também investigadas. Nenhuma diferença significativa foi observada, sugerindo que o processo de micronização não modifica a pureza ou a forma de estado sólido do mesilato de bromocriptina.

Tabela 10

Distribuição do tamanho de partícula do mesilato de bromocriptina antes e após a micronização.

Entrada de tablete	Antes de Micronização			Após a micronização		
	% <1 μm	% <10 μm	% <15 μm	% <1 μm	% <10 μm	% <15 μm
1	1	19	29	8	97	100
2	1	55	77	6	98	100
3	1	31	45	9	98	100

Exemplo 8 - Efeito da micronização do mesilato de bromocriptina para melhorar as propriedades de liberação do fármaco:

[0105] Os dados providos na tabela 11 ilustram o efeito de processamento de mesilato de bromocriptina para melhorar e provem propriedades de dissolução consistente. Os tabletes de mesilato e bromocriptina forma preparados substancialmente de acordo com o método descrito no Exemplo 3 acima, onde ditos métodos incluem a diluição geométrica e a mistura difusional, e a dissolução dos tabletes (n=12) foi medida testada no

aparelho USP de método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C. Os tabletes preparados foram idênticos exceto que uma batelada dos tabletes (entrada 1 da tabela) foi preparada usando (não-micronizada) de mesilato de bromocriptina como obtido a partir do fabricante do ingrediente farmacêuticamente ativo (Euticals S.p.a., Milan), enquanto uma outra batelada dos tabletes foi preparada usando a mesma batelada de mesilato de bromocriptina mas que foi adicionalmente processado por micronização antes de ser utilizado para a fabricação do tablete (entrada 2 da tabela). Os dados de que os tabletes preparados com o mesilato de bromocriptina micronizado teve liberação do fármaco significativamente melhorada (em 30 minutos) comparado aos tabletes preparados a partir da mesma batelada de mesilato de bromocriptina sem micronização.

Tabela 11

Resultados da Dissolução mostrando a porcentagem de mesilato de bromocriptina liberada em 30 minutos a partir de bateladas diferentes de tabletes de mesilato de bromocriptina:

Entrada na tabela	Bromocriptina utilizado	Distribuição do tamanho de partícula			Porcentagem de Bromocriptina liberada em 30 minutos (n=12 tabletes)
		Dv10	Dv50	Dv90	
1	Mesilato e bromocriptina sem micronização	1,4	5,8	26,7	69
2	Mesilato de bromocriptina micronizado	0,7	1,5	3,1	98

Exemplo 9 - Procedimento para a preparação de uma formulação de tablete de mesilato de bromocriptina usando o mesilato e bromocriptina micronizado:

[0106] Os tabletes de mesilato de bromocriptina foram preparados tendo os ingredientes listados na Tabela 12 abaixo.

Tabela 12

Formulação de tablete de mesilato de bromocriptina

Ingrediente	Quantidade (mg/tablete)	Quantidade (Kg/batelada)
Mesilato e bromocriptina micronizado USP	0,945	0,84
Amido de milho NF	9,00	8,00
Ácido cítrico anidro granular USP	1,35	1,20
Lactose anidra NF	77,58	69,00
Dióxido de silício coloidal NF	0,45	0,40
Estearato de magnésio NF	0,675	0,60
Peso total	90,0	80,0

[0107] As bateladas de massa de mesilato de bromocriptina foram micronizado usando uma moagem a jato sob uma atmosfera de nitrogênio em uma temperatura controlada de 0°C. A distribuição de tamanho de partícula no volume foi medida usando um difratômetro Sympatec HELOS H1013 a Laser. Os tabletes foram preparados através da mistura geométrica via trituração de mesilato de bromocriptina micronizado (Euticals S.p.a., Milan) com amido de milho com as quatro triturações em um misturador PK BlendMaster™ V. Sequencialmente, duas sub-cargas de ácido cítrico anidro granular e amido de milho foram misturados em um PK BlendMaster™. Estas duas sub-cargas foram cada uma divididas em duas sub-cargas iguais, resultando um total de quatro sub-cargas. Cada um a das quatro triturações de mesilato de bromocriptina foi então misturado com quantidades ajustadas, de lactose anidra, amido de milho e um ácido cítrico/amido de milho sub-carga em um misturador Fielder PMA 65 para formar quatro pré-misturas [A-D]. Uma quantidade de 2,0 kg foi removida após a pré-mistura

A seguir para mistura em um PK BlendMaster™ com dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio para formar uma pré-mistura lubrificante. As quatro pré-misturas foram então carregadas em ordem sequencial, com a pré-mistura lubrificante carregada entre as pré-misturas B e C, dentro de um misturador V de 8 pés-cúbicos, onde a mistura de lubrificante/final foi realizada. A mistura lubrificada foi então transferida a partir de uma tremonha em caixa para uma prensa de tablete usando uma calha de transferência com válvulas e então comprimida usando uma prensa de tablete HATA de 38 estações.

Exemplo 10 - Estudos de Validação para tabletes preparados de acordo com o Exemplo 9.

[0108] Para validação do método de fabricação, três bateladas foram preparadas usando substancialmente o método descrito no Exemplo 9. As bateladas de mesilato de bromocriptina micronizada foram obtidas a partir da Euticals S.p.a., Milan.

[0109] Os dados representativos obtidos para tabletes preparados a partir de uma das bateladas são resumidos abaixo.

[0110] Primeiro, a tabela 13 resume a distribuição do tamanho de partícula para o mesilato de bromocriptina micronizado. A distribuição do tamanho de partículas para esta batelada é mostrada na figura 5.

Tabela 13

Distribuição de tamanho de partícula do mesilato e bromocriptina para mesilato de bromocriptina micronizado utilizado para fabricar os tabletes como descrito no Exemplo 9.

Distribuição de tamanho de partícula com base no volume		
% < 1 μm	% < 10 μm	% < 15 μm
9	98	100

[0111] O perfil de liberação do fármaco para amostras dos tabletes foram medidos usando o aparelho USP de método Paddle do tipo 2 em 50 rpm em 500 mL de 0,1N de ácido clorídrico a 37°C. A tabela 14 abaixo mostra o perfil de liberação do fármaco obtido para os tabletes de uma batelada representativa.

Tabela 14

Liberação do fármaco a partir de uma batelada representativa dos tabletes de mesilato de bromocriptina preparados tal como descrito no Exemplo 9.

Tempo (minutos)	% média de liberação (n = 12)
4	18
7	34
10	56
13	76
16	88
19	94
30	98

[0112] Em adição, a uniformidade da mistura e a uniformidade do conteúdo do tablete foram avaliadas.

[0113] A uniformidade da mistura foi avaliada para verificar o conteúdo da formulação em pós de doze locais no misturador após a mistura final, mas antes da formação do tablete. As bateladas apresentaram o critério quanto à uniformidade da mistura.

[0114] A uniformidade do conteúdo do tablete foi avaliada

em uma amostra em 20 locais durante o processo de compressão. Três tabletes a partir de cada ponto do tempo foram então avaliados quanto ao conteúdo de bromocriptina. O resultado da uniformidade de conteúdo obtido está resumido em Tabela 15.

Tabela 15

Conteúdo de bromocriptina (% de marcação)		% de RSD	Passou/Falhou
Média	Faixa		
101,4	96,6-103,6	1,2	Passou

[0115] Cada referência citada no texto do presente pedido de patente é aqui incorporada por referencia em sua íntegra. Um número de concretizações da invenção foi descrita. Entretanto, deverá ser entendido que várias modificações podem ser feitas sem fugir do espírito do escopo de proteção da invenção. Conseqüentemente, outras concretizações estão dentro do escopo de proteção das reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Tablete, caracterizado por compreender mesilato de bromocriptina micronizado e um ou mais excipientes; sendo que o mesilato de bromocriptina micronizado está presente em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos 0,8 mg de bromocriptina por tablete; onde o mesilato de bromocriptina micronizado tem Dv90n menor que 10 µm; e onde o tablete provê um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C, onde pelo menos 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em 30 minutos.

2. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o mesilato de bromocriptina estar presente em uma quantidade que provê uma dose de 0,8 mg de bromocriptina por tablete.

3. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o mesilato de bromocriptina ter uma distribuição de tamanho de partícula com um Dv90 menor que 5 µm.

4. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o mesilato de bromocriptina ter uma distribuição de tamanho de partícula com um Dv90 menor que 15 µm.

5. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o mesilato de bromocriptina ter uma distribuição de tamanho de partícula com base no volume, onde não mais do que 20% de mesilato de bromocriptina tem um tamanho de partícula menor que 1 µm.

6. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o tablete prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C, onde pelo

menos 95% de mesilato de bromocriptina foi liberado em 30 minutos.

7. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o tablete prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C, onde pelo menos 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em 20 minutos.

8. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o tablete prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C, onde não mais que 50% de mesilato de bromocriptina foi liberado em 7 minutos e não mais que 75% de mesilato de bromocriptina foi liberado em 10 minutos.

9. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o tablete prover um perfil farmacocinético onde o tempo máximo de concentração do plasma (T_{max}) após a administração de seis dos tabletes aos indivíduos adultos está entre 30 e 60 minutos quando os tabletes são administrados sob condições de jejum, ou entre 90 e 120 minutos, quando os tabletes são administrados sob condições de alimentação com alto conteúdo de gordura.

10. Método para fabricação de um tablete de mesilato de bromocriptina, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de:

- determinar se o mesilato de bromocriptina tem uma distribuição de tamanho de partícula equivalente a uma distribuição de tamanho de partícula com base no volume com um Dv_{90} menor que 20 μm ;

- misturar o mesilato de bromocriptina de distribuição de tamanho de partícula determinado com excipientes para formar uma mistura onde o mesilato de bromocriptina é distribuído de forma substancialmente igual na mistura; e

- comprimir a mistura para formar um tablete; sendo que o tablete compreende mesilato de bromocriptina em uma quantidade que provê uma dose de pelo menos 0,8 mg de bromocriptina; e onde o tablete provê um perfil de dissolução, quando o tablete prover um perfil de dissolução, quando testado no aparelho USP do método Paddle do tipo 2 a 50 rpm em 500 mL de 0,1 N de ácido clorídrico a 37°C, onde pelo menos 90% de mesilato de bromocriptina foi liberado em 30 minutos.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de o mesilato de bromocriptina estar presente em uma quantidade que provê uma dose de 0,8 mg de bromocriptina por tablete.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de o mesilato de bromocriptina ter uma distribuição de tamanho de partícula com um Dv90 menor que 5 µm.

13. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente o processamento do mesilato de bromocriptina antes da referida determinação reduzir o tamanho de partícula do mesilato de bromocriptina para prover o mesilato de bromocriptina que tem um Dv90 menor que 20 µm.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o processamento compreender a micronização de mesilato de bromocriptina.

15. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado

pelo fato de a mistura ser transferida a partir de um aparelho de mistura via uma unidade de transferência para um aparelho de encapsulamento para comprimir a mistura para formar um tablete que tem um conteúdo de mesilato de bromocriptina substancialmente uniforme.

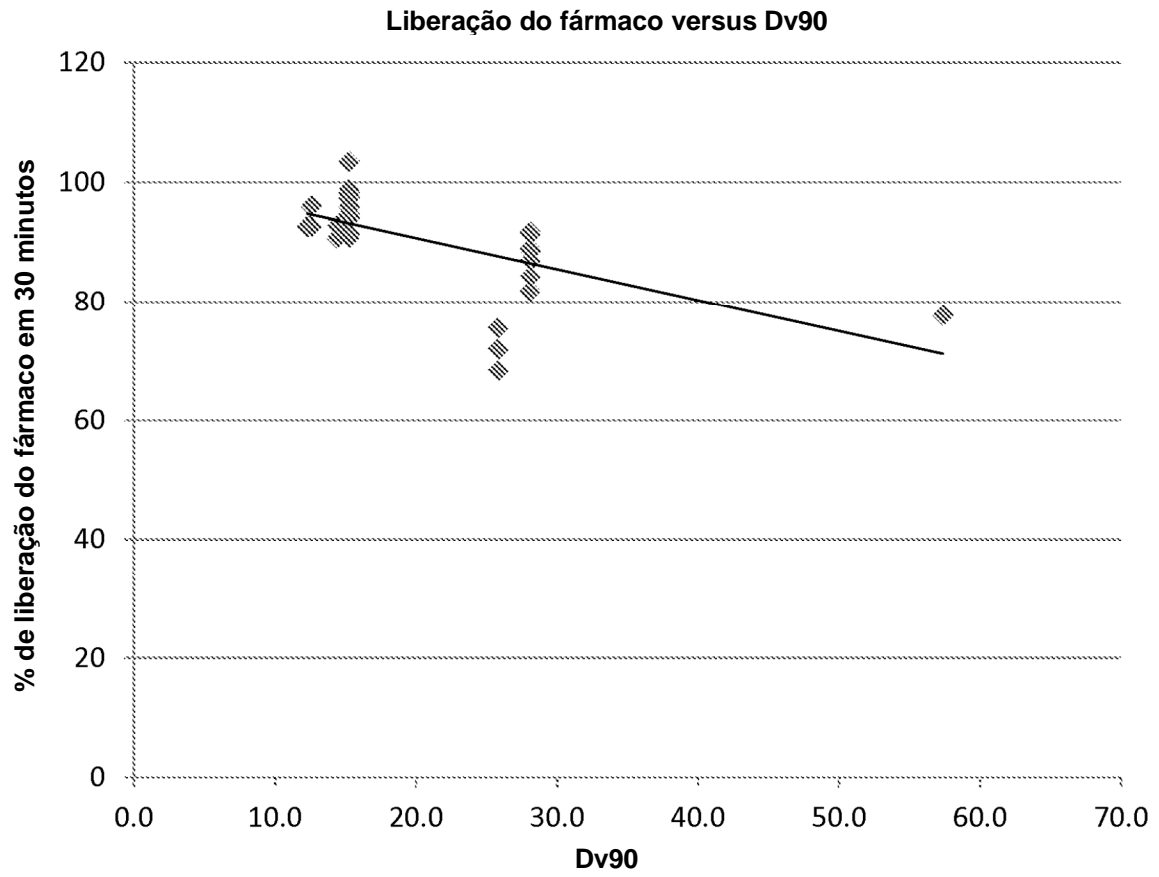


FIG.1

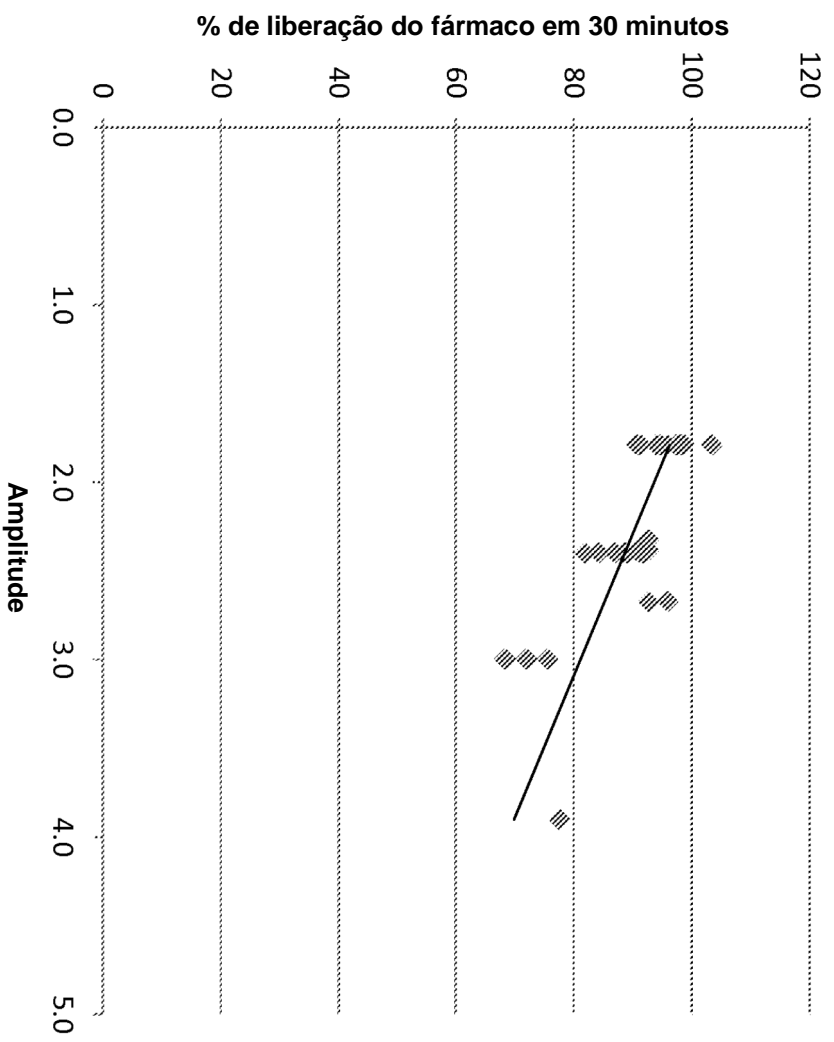


FIG.2

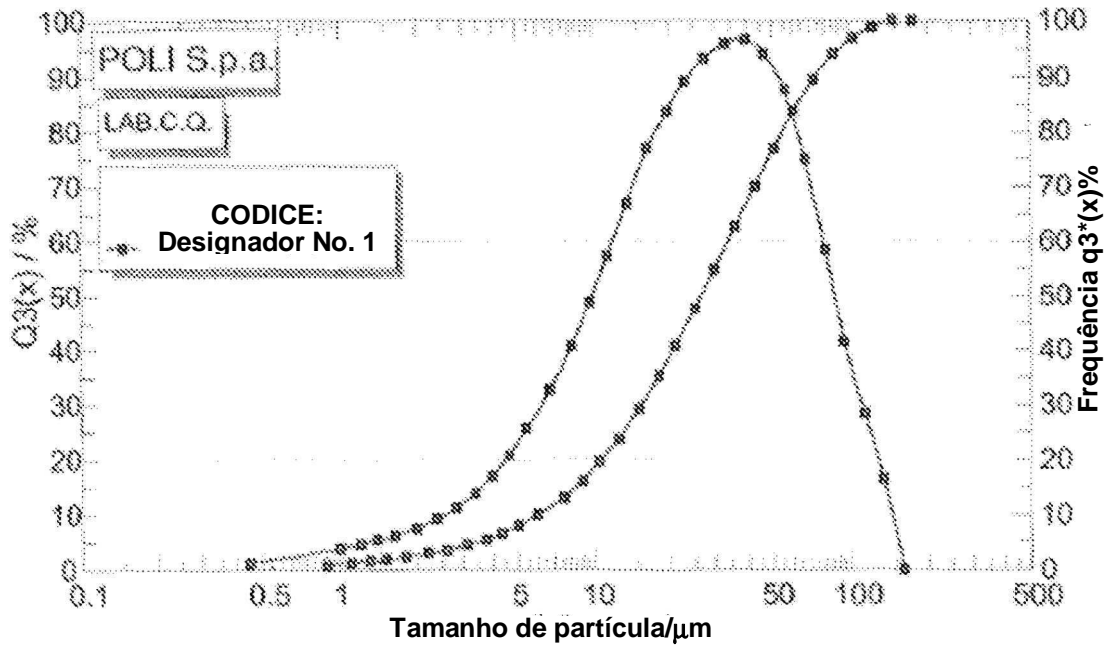


FIG.3A

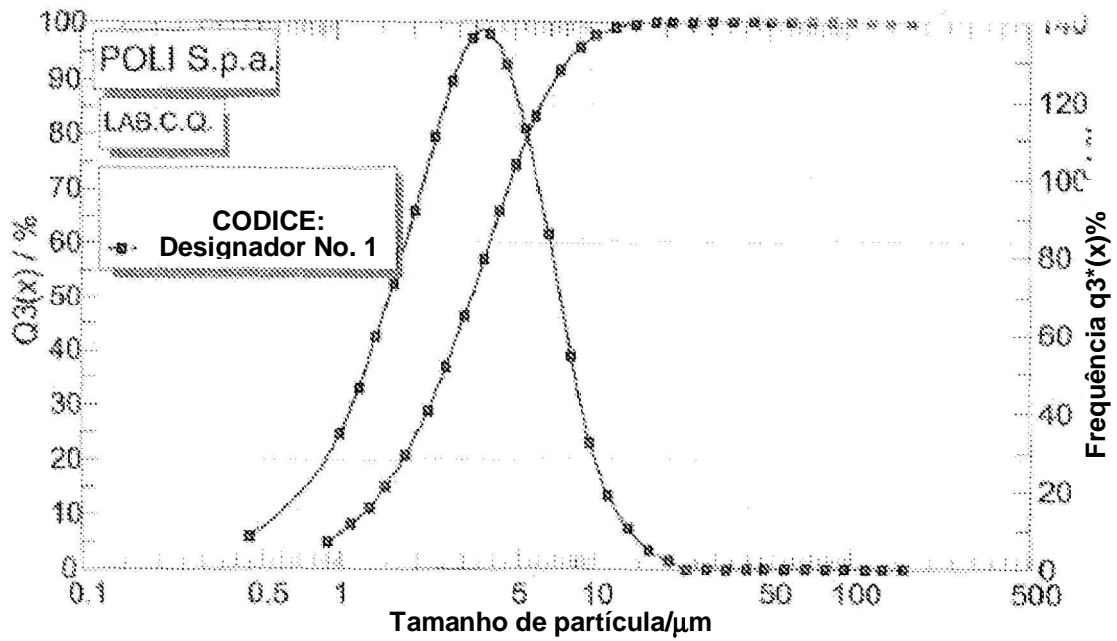


FIG.3B

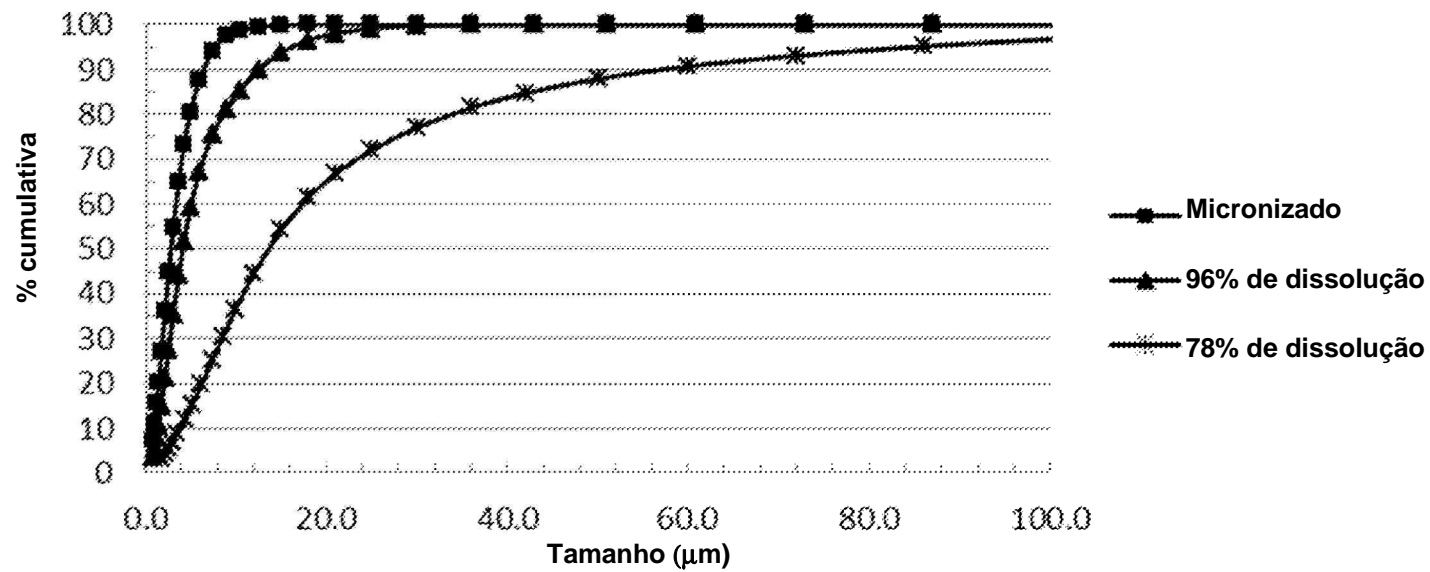


FIG.4

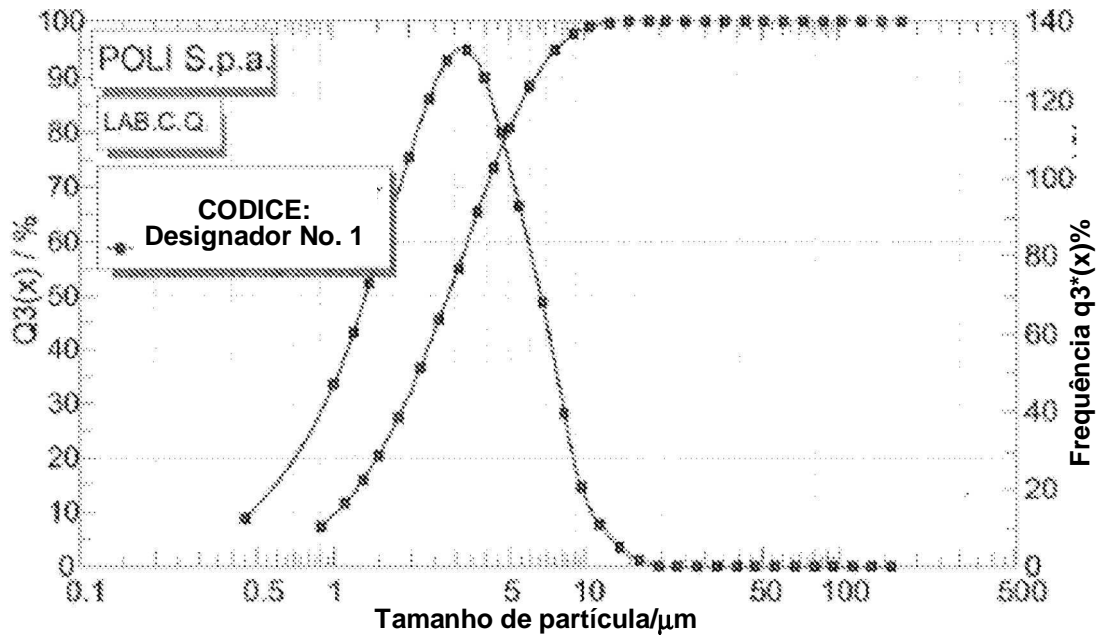


FIG.5