

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 211**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/14</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/48</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2015 PCT/US2015/035237**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15195448**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15731204 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3166642**

54 Título: **Formulaciones transdérmicas de pergolida y utilizaciones de las mismas**

30 Prioridad:

**18.06.2014 US 201462013819 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.02.2021**

73 Titular/es:

**AUDEVARD (100.0%)  
42/46 rue Médéric  
92110 Clichy, FR**

72 Inventor/es:

**CRAWLEY, SARA ELIZABETH;  
OWENS, JANE GRANVILLE y  
MARR, AMY LOUISE**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 2 807 211 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**

Formulaciones transdérmicas de pergolida y utilizaciones de las mismas

5 La enfermedad equina de Cushing (EEC), asimismo conocida como disfunción de la parte intermedia de la pituitaria, o DPIP, es uno de los trastornos hormonales más comunes en equinos. La hipertrofia y la hiperplasia de la parte intermedia de la pituitaria se observan con frecuencia en la EEC. Entre los signos clínicos resultantes en equinos pueden incluirse hirsutismo, polidipsia, poliuria, hiperhidrosis, catabolismo de proteínas (masa muscular disminuida), episodios de laminitis, intolerancia a la glucosa y refractariedad a la insulina, supresión del sistema inmunitario y letargia general. La EEC es una enfermedad progresiva que afecta principalmente a equinos de edad avanzada (>15 años), aunque se ha identificado en individuos de tan sólo 7 años. La etiología y patogénesis de la EEC no se entiende por completo, aunque se cree que deriva de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas hipofisarias periventriculares y la pérdida concomitante de la inhibición dopaminérgica de los péptidos derivados de la POMC. La prognosis tiende a estar asociada a la prevalencia de laminitis en el equino, ya que los efectos de este signo clínico habitualmente son los más graves.

La pergolida es un derivado de ergolina que muestra una potente actividad agonista dopaminérgica en receptores de dopamina tanto D<sub>1</sub> como D<sub>2</sub> y reduce además las concentraciones plasmáticas de prolactina. El compuesto resulta útil en el tratamiento de las manifestaciones fisiológicas asociadas a la hiperprolactinemia. La pergolida se considera un estándar de cuidado para el tratamiento de la EEC y se administra típicamente por vía oral en equinos. En algunos países se encuentra disponible un comprimido oral para la administración diaria. Sin embargo, el comprimido puede resultar difícil de administrar por vía oral debido a la mala comestibilidad del comprimido en equinos, el gran tamaño de los equinos y los esfuerzos requeridos para forzar el deglutido por parte de los mismos, lo que resulta agravado por la necesidad de administrar el comprimido oral diariamente. El fármaco puede combinar diversas suspensiones y polvos orales de pergolida para el uso veterinario. Sin embargo, entre las limitaciones de la pergolida en combinación formulada para la administración oral se incluyen la variación de las dosis debido a fluctuaciones en las técnicas de combinación, la baja estabilidad de las formulaciones, la falta de potencia consistente de las formulaciones y la potencial dificultad de administrar las formulaciones combinadas en equinos.

Se han intentado diversos métodos para administrar pergolida en equinos a fin de superar las limitaciones de la administración oral. Por ejemplo, los métodos de aplicación transdérmica, tales como parches, presentan potenciales ventajas respecto a la administración oral, incluyendo la administración no invasiva, la evitación del tracto gastrointestinal, la falta de metabolismo de primer paso, la administración continua y uniforme del fármaco en lugar del fenómeno de pico y valle, la potencial reducción de efectos secundarios mediante la eliminación de picos, la posible reducción de la falta de efectividad debido a la eliminación de los valles, y la frecuencia reducida de las dosis para mayores comodidad y cumplimiento. La administración transdérmica de la pergolida en una formulación de parche ha sido evaluada en diversos animales, entre ellos el ser humano y la rata. Sin embargo, la utilización de un parche transdérmico para administrar pergolida en equinos introduce desventajas adicionales, incluyendo la potencial ausencia o no reproducibilidad de la exposición sistémica a pergolida, la posibilidad de daños a los parches aplicados en equinos y la posibilidad de consumo de los parches aplicados en equinos y la consiguiente toxicidad para los mismos tras el consumo.

La investigación sobre las formulaciones transdérmicas sin parches (“non-patch”) para equinos asimismo se ha encontrado con problemas. Los intentos de utilizar disoluciones transdérmicas tal como se ha indicado generalmente en la técnica han resultado en niveles plasmáticos de pergolida que son inferiores a los valores terapéuticos esperados. Un problema de las formulaciones transdérmicas sin parche de la técnica es que la cantidad de pergolida, o sal de la misma, que es capaz de solubilizarse es, en cierto modo inesperadamente, inferior a la necesaria para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Por lo tanto, existe la necesidad de formulaciones de pergolida que superen algunas o todas las limitaciones de la pergolida oral, en parche o administrada de otro modo transdérmico (sin parche) a fin de proporcionar un beneficio en el tratamiento de los equinos en medicina veterinaria. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona formulaciones de pergolida, o una sal de la misma, que muestre propiedades deseables y proporcione ventajas relacionadas para el tratamiento de enfermedades en equinos.

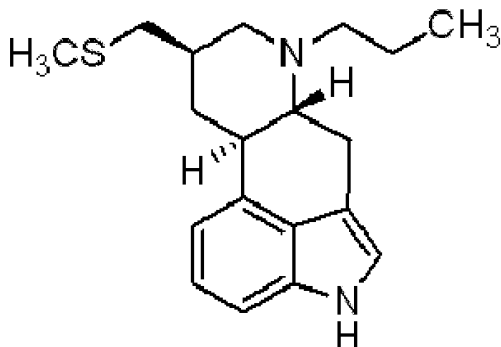
La presente invención demuestra que la barrera dérmica a la permeación de fármaco puede superarse en equinos mediante la utilización de determinadas formulaciones transdérmicas (sin parche) con una cantidad suficiente de pergolida, o una sal de la misma, solubilizada en las mismas. Mediante lo que se cree que es el depósito de pergolida en el estrato córneo del equino tras la absorción sistémica prolongada, la presente invención supera las limitaciones de la pergolida administrada en una formulación oral, una formulación en parche transdérmico u otras formulaciones transdérmicas (sin parche).

La invención proporciona además métodos para el tratamiento de enfermedad en un equino, que comprenden administrar por vía transdérmica una formulación de la invención en el equino. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “equino” se refiere a cualquier elemento de la familia de los caballos, incluyendo, por ejemplo,

caballos, ponis, caballos miniatura, ponis miniatura, burros, mulas y cebras. Los métodos según la presente invención utilizan una administración transdérmica. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "transdérmico" presenta su significado ordinario en la técnica y se refiere al paso de un agente a través de por lo menos una capa de piel de un equino. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "enfermedad" se refiere a cualquier trastorno, patología o afección en equinos capaz de ser tratada con pergolida o una sal de la misma. En una forma de realización, la enfermedad es la enfermedad de Cushing equina, asimismo conocida como disfunción de la parte intermedia de la pituitaria (DPIP).

La presente invención proporciona varias ventajas. En primer lugar, las formulaciones de la invención pueden administrarse en equinos a una frecuencia de administración más baja que la pergolida administrada por vía oral. Por ejemplo, la administración puede ser cada dos días o una vez cada tres, cuatro, cinco, seis o siete días. En segundo lugar, la presente invención presenta una facilidad de administración ventajosa en equinos en comparación con la administración de formulaciones orales de pergolida. En tercer lugar, la presente invención puede formularse en una disolución más uniforme que no está sometida a las ampliamente fluctuantes concentraciones y formulaciones de las disoluciones orales de pergolida que resultan de la combinación en disolución no uniforme por una diversidad de fármacos. En cuarto lugar, la utilización de la presente invención proporciona ventajas en comparación con la pergolida administrada en equinos en una formulación de parche. Por ejemplo, la presente invención proporciona la administración de pergolida en una formulación que no resulta fácilmente dañada o consumida por los equinos en comparación con la pergolida administrada en equinos en una formulación de parche. Además, debido a que la presente invención es una formulación sin parche transdérmica y no un dispositivo, la invención no requiere el mantenimiento del contacto con la piel en equinos para mantener una absorción apropiada de la pergolida. Las formulaciones de la invención proporcionan además una concentración terapéutica de pergolida en el plasma del equino.

Las formulaciones de la presente invención comprenden pergolida o una sal de la misma. La pergolida asimismo se conoce por su nombre químico: D-6-*n*-propil-8β-metilmercaptometilergolina, o (8β)-8-[(metil)metil]-6-propilergolina. La estructura química de la pergolida es:



Tal como se utiliza en la presente memoria, la pergolida incluye pergolida y las sales farmacéuticamente aceptables de la pergolida. Entre dichas sales se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables indicadas en HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, las cuales son conocidas por el experto en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables de una naturaleza de adición de ácido se forman al reaccionar pergolida y cualquiera de sus productos intermedios que contiene una funcionalidad básica, con un ácido farmacéuticamente aceptable. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables utilizados comúnmente para formar sales de adición de ácido se incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. En una forma de realización, una sal farmacéuticamente aceptable de la pergolida es la sal mesilato.

Las formulaciones utilizan un sistema de disolvente que incluye uno o más disolventes. Para las formulaciones de la invención, los disolventes utilizados en el sistema de disolvente incluyen por lo menos uno de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, polipropilenglicol, metanol, un monoéster de polioxietilén sorbitano, agua con aproximadamente 40% de una ciclodextrina, dimetilisorbido, un glicérido de ácido caprílico/cáprico o un glicérido poliglicolizado C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> adecuado, e incluye mezclas adecuadas de los anteriores. El sistema de disolvente proporciona la solubilidad deseada de pergolida o una sal de la misma, que es 5 mg/ml y superior, y de aproximadamente 25 mg/ml y superior, en el sistema de disolvente.

El agua ácida es agua con un pH inferior a 7, que incluye un pH inferior a 6, inferior a 5, inferior a 4, inferior a 3 e inferior a 2, así como un pH en el intervalo de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6 y 5-6.

Entre los monoésteres de polioxietilén sorbitano se incluyen, por ejemplo, polisorbato 80 (monooleato de polioxietilén sorbitol, Tween®80, BASF Aktiengesellschaft) y Solutol® HS-15 (hidroxiestearato de polioxietilenglicol 660, BASF Aktiengesellschaft, número CAS 70142-34-6).

Entre las ciclodextrinas se incluyen las indicadas en las patentes US nº 6.046.177, nº 5.874.418, nº 5.376.645 y nº 5.134.127. Entre las ciclodextrinas particulares se incluyen las comercializadas bajo las marcas Kleptose® (tales como HPD y HP) y Captisol® (CAS número 182410-00-0).

Los glicéridos de ácido caprílico/cáprico son los productos de esterificación del ácido caprílico y/o cáprico con glicerol, y se ejemplifican mediante aquellos que comprenden o consisten principal o esencialmente en monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, tales como los disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Imwitor®. Un producto glicérido de ácido caprílico/cáprico particular de esta clase es Imwitor® 742, que es el producto de esterificación de una mezcla de aprox. 60 partes en peso de ácido caprílico y aprox. 40 partes en peso de ácido cáprico con glicerol.

Un glicérido poliglicolizado adecuado es un glicérido poliglicolizado C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> con un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de 5 a 16, y en otra forma de realización, con un EHL de aproximadamente 10 a aproximadamente 16. Los glicéridos poliglicolizados adecuados se ejemplifican mediante los comercializados bajo la marca Labrasol®.

El 2-(2-etoxietoxi)etanol se encuentra disponible como Transcutol®.

Las formulaciones pueden utilizar un líquido volátil en el sistema de disolvente. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "líquido volátil" se refiere a un disolvente adicional en el sistema de disolvente que es más volátil (más fácilmente vaporizable a temperaturas bajas o tiende a evaporarse más fácilmente) que el otro u otros disolventes en el sistema de disolvente. Por ejemplo, un líquido volátil puede ser fácilmente vaporizable a temperaturas bajas o tiende a evaporarse rápidamente. El líquido volátil actuará como un solubilizador para la pergolida o sal de la misma, particularmente antes de la administración. El líquido volátil puede actuar además como un intensificador de la penetración, ayudando a la transición de la pergolida o sal de la misma y/o el otro u otros disolventes en el estrato córneo. El líquido volátil se evaporará con relativa rapidez, dejando una sensación seca y evitando el goteo. Además, la evaporación rápida del líquido volátil puede resultar en la sobresaturación de otros ingredientes de la formulación, evitando la cristalización de los ingredientes e incrementando la biodisponibilidad de la pergolida o sal de la misma. En algunas formas de realización, entre los líquidos volátiles según la presente invención se incluyen disolventes seguros y tolerados por la piel. En algunas formas de realización, el líquido volátil es un alcohol alquílico inferior o una mezcla de dichos alcoholes. En algunas formas de realización, el líquido volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, metanol, acetato de metilo, metiletilcetona, pentanol, cloroformo y alcohol bencílico, o una mezcla de los mismos. En otras formas de realización, el líquido volátil es alcohol bencílico.

La cantidad terapéutica de las formulaciones de la invención puede variar de un equino a otro y puede depender de varios factores, entre ellos la condición física general del equino y la causa subyacente de la afección que debe tratarse. En algunas formas de realización, la cantidad de pergolida, o sal de la misma, presente en la formulación es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 miligramos por kilogramo de peso corporal del equino. En otra forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de pergolida, o sal de la misma, presente en la formulación es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.3 miligramos por kilogramo de peso corporal del equino.

En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la formulación comprende entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 10 ml de una disolución de la formulación. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la formulación comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8 ml de una disolución de la formulación. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la formulación comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 ml de una disolución de la formulación. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la formulación comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 ml de una disolución de la formulación. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención presentan un volumen total de aproximadamente 3 ml.

En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 25 a aproximadamente 120 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 30 a aproximadamente 120 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 30 a aproximadamente 95 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 35 a aproximadamente 95 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 35 a aproximadamente 80 mg de pergolida, o una sal de la misma. En una forma de realización, las formulaciones según la presente invención contienen aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg de pergolida, o una sal de la misma.

5 En algunas formas de realización de la presente invención, la formulación se administra para el tratamiento de la enfermedad de Cushing equina. En una forma de realización, la formulación se administra para el tratamiento de la enfermedad de Cushing equina en forma de una terapia aguda. En otra forma de realización, la formulación se administra para el tratamiento de la enfermedad de Cushing equina en forma de una terapia crónica. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "crónico" se refiere de manera general a la administración periódica durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, la administración crónica comprende una administración que proporciona concentraciones en plasma sanguíneo terapéuticas suficientes de manera periódica. Por ejemplo, dicha administración puede incluir la administración cada dos días, una vez cada tres, cuatro, cinco, seis o siete días, durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce meses, o durante más de un año.

15 En una forma de realización de la invención, la formulación está contenida en un vial de múltiples dosis antes de la administración. El vial de múltiples dosis que contiene la formulación de la presente invención puede estar realizado vidrio, plástico u otro material. En una forma de realización de la presente invención, la formulación se administra en forma de un régimen de múltiples dosis. En una forma de realización de la presente invención, la formulación se administra en forma de una única dosis. En todavía otra forma de realización de la presente invención, la formulación se administra en forma de una única dosis unitaria. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la formulación que comprende una cantidad predeterminada de pergolida o una sal de la misma.

20 En una forma de realización, la formulación puede administrarse por vía transdérmica en el equino en un sitio del que se recorta el pelaje. En otra forma de realización, la formulación puede administrarse por vía transdérmica en el equino en un sitio del que no se recorta el pelaje. En una forma de realización, la formulación puede administrarse por vía transdérmica en el equino en un sitio en el que se limpia la piel. Por ejemplo, la piel del equino puede limpiarse con una disolución desinfectante. En otra forma de realización, la formulación puede administrarse por vía transdérmica en el equino en un sitio en el que la piel no se limpia.

25 En una forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en una zona dorsal o del dorso del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "dorsal" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la zona en el lomo del animal, es decir, a lo largo del dorso del caballo. En una forma de realización, la formulación puede administrarse en la zona recortada o no recortada del nacimiento de la cola del caballo. En una forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en una zona ventral del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "ventral" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la dirección hacia el abdomen del equino, es decir, a lo largo de la parte inferior del cuerpo del equino.

30 En otra forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en una zona de una pata delantera del equino. Según los métodos de la presente invención, la expresión "pata delantera" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier zona proximal o distal en cualquiera de las patas delanteras del equino. En todavía otra forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en el equino en una zona en una pata trasera del equino. Según los métodos de la presente invención, la expresión "pata trasera" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier zona proximal o distal en cualquiera de las patas traseras del equino.

35 En una forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en un sitio en el cuello del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "cuello" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier sitio en cualquier lado del cuello. En otra forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en una zona próxima a las crines.

40 En todavía otra forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en un sitio bajo las crines. Dicha forma de realización puede ofrecer ventajas adicionales de la presente invención debido a que las crines pueden proteger al administrador (por ejemplo, un propietario o cuidador) del sitio de administración. De esta manera, puede minimizarse la absorción accidental de la formulación por parte del administrador.

45 En una forma de realización de la presente invención, la formulación se administra por vía transdérmica en un equino en un sitio dorsal en el que el sitio dorsal es la zona mediocervical superior bajo las crines del equino. La formulación puede administrarse en el equino en una única línea, o en múltiples líneas, en la zona dorsal. En una forma de realización, la línea única en la zona dorsal es de aproximadamente cuatro pulgadas de longitud. En otra forma de realización, la administración puede ser en un punto. En otra forma de realización, la administración puede ser en una línea.

Entre las formulaciones y los métodos de la presente invención se incluyen los que opcionalmente contienen además otro u otros principios activos, además de la pergolida o una sal de la misma. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "principio activo" o "ingrediente terapéutico" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como a cualesquiera profármacos del mismo y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos. Pueden combinarse otros principios activos con la pergolida y pueden administrarse por separado o en la misma formulación farmacéutica. La cantidad de los demás principios activos que deben administrarse podrá ser fácilmente determinada por el experto en la materia basándose en la terapia con pergolida.

5 En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única trata eficazmente una enfermedad en el equino durante un periodo de tiempo eficaz. En algunas formas de realización, un periodo de tiempo eficaz comprende un periodo de por lo menos 48 horas, un periodo de por lo menos 72 horas, un periodo de por lo menos 96 horas (es decir, 4 días), un periodo de por lo menos 5 días, un periodo de por lo menos 6 días, un periodo de por lo menos 10 días, un periodo de por lo menos 14 días, un periodo de por lo menos 21 días, un periodo de por lo menos 28 días, o un periodo de por lo menos 30 días. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 48 horas. En otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 72 horas. En todavía otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 96 horas. En otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 5 días. En otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 7 días.

En una forma de realización, se proporciona una formulación que comprende pergolida o una sal de la misma, y un sistema de disolvente que comprende uno o más disolventes seleccionados de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, propilenglicol, metanol, un monoéster de polioxietilén sorbitano, agua con aproximadamente 40% de una ciclodextrina, dimetilisosorbido, un glicérido de ácido cáprico/caprílico o un glicérido poliglicolizado C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> adecuado, en el que la solubilidad de dicha pergolida o sal de la misma en dicho sistema de disolvente es de 5 mg/ml o superior. En otra forma de realización, la pergolida o sal de la misma es la pergolida base libre y dichos disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, Solutol® HS15, agua con aproximadamente 40% de Kleptose®, dimetilisosorbido, Imwitor® 742 o Labrasol®. En otra forma de realización, la pergolida o sal de la misma es la pergolida base libre y dicho disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida o tetrahidrofurano. En otra forma de realización, la pergolida o sal de la misma es el mesilato de pergolida y dichos disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, propilenglicol, metanol, Solutol® HS15, o agua con aproximadamente 40% de Captisol®. En otra forma de realización, la pergolida o sal de la misma es el mesilato de pergolida y dicho disolvente se selecciona de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico, agua ácida o agua con 40% de Captisol®. En otra forma de realización, el sistema de disolvente comprende además por lo menos un líquido volátil que es diferente de dicho disolvente. En otra forma de realización, la formulación comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido y polipropilenglicol. En otra forma de realización, la formulación comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y polipropilenglicol. En otra forma de realización, la formulación comprende pergolida base libre, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y 2-(2-etoxietoxi)etanol. En otra forma de realización, la formulación comprende pergolida base libre, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y dimetilisosorbido.

En una forma de realización, se proporciona una formulación que comprende pergolida o sal de la misma, y un sistema de disolvente que comprende uno o más disolventes seleccionados de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico o agua con aproximadamente 40% de Captisol®, en el que la solubilidad de dicha pergolida o sal de la misma en dicho sistema de disolvente es de aproximadamente 25 mg/ml o superior. En una forma de realización, el sistema de disolvente comprende además por lo menos un líquido volátil que es diferente de dicho disolvente. En una forma de realización, el líquido o líquidos volátiles se seleccionan de entre el grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, metanol, acetato de metilo, metiletilcetona, pentanol, cloroformo y alcohol bencílico. En una forma de realización, la pergolida o sal de la misma es pergolida base libre y dichos disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida o tetrahidrofurano. En una forma de realización, la formulación comprende pergolida base libre, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y 2-(2-etoxietoxi)etanol. En una forma de realización, la formulación comprende pergolida base libre, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y dimetilisosorbido. En una forma de realización, la pergolida o sal de la misma es mesilato de pergolida y dicho disolvente se selecciona de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol bencílico o agua con aproximadamente 40% de Captisol®. En una forma de realización, la formulación comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido y polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 20-25% de alcohol bencílico y aproximadamente 25-35% de polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 50-60% de polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende pergolida

base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 20-30% de alcohol bencílico y aproximadamente 20-30% de 2-(2-etoxietoxi)etanol. En una forma de realización, la formulación comprende pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 30-40% de alcohol bencílico y aproximadamente 10-20% de dimetilisósrbido.

5

En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 20-25% de alcohol bencílico y aproximadamente 25-35% de polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 50-60% de polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 20-30% de alcohol bencílico y aproximadamente 20-30% de 2-(etoxietoxi)etanol. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 30-40% de alcohol bencílico y aproximadamente 10-20% de dimetilisósrbido. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 46.7% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 22.6% de alcohol bencílico y aproximadamente 30.7% de polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 46.7% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 53% de polipropilenglicol. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 46.7% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 27.7% de alcohol bencílico y aproximadamente 25.6% de 2-(2-etoxietoxi)etanol. En una forma de realización, la formulación comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 47.6% de dimetilsulfóxido, aproximadamente 35.9% de alcohol bencílico y aproximadamente 15.4% de dimetilisósrbido.

10

15

20

25

En una forma de realización, la formulación se encuentra en una forma transdérmica de dosis unitaria única. En una forma de realización, la formulación comprende entre aproximadamente 10 y aproximadamente 150 mg de pergolida o sal de la misma. En una forma de realización, la formulación se caracteriza por que dicha pergolida o sal de la misma se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.50 mg/kg del peso de un equino. En una forma de realización, la formulación se caracteriza por que dicha pergolida o sal de la misma se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.30 mg/kg del peso de un equino. En una forma de realización, la formulación se adapta para la administración una vez cada dos días en un equino. En una forma de realización, la formulación se adapta para la administración una vez cada 3, 4, 5, 6 o 7 días en un equino. En una forma de realización, la formulación se adapta para la administración una vez cada 7 días en un equino. En una forma de realización, el volumen de formulación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml. En una forma de realización, el volumen de formulación es de aproximadamente 3 ml.

30

35

Las cláusulas a continuación ilustran formas de realización de la invención.

40

1. Una formulación que comprende pergolida o una sal de la misma, y un sistema de disolvente que comprende uno o más disolventes seleccionados de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, polipropilenglicol, metanol, un monoéster de polioxietilén sorbitano, agua con aproximadamente 40% de una ciclodextrina, dimetilisósrbido, un glicérido de ácido caprílico/cáprico o un glicérido poliglicolizado C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> adecuado, en el que la solubilidad de dicha pergolida o sal de la misma en dicho sistema de disolvente es de 5 mg/ml o superior.

45

2. La formulación de la cláusula 1, en el que dicha pergolida o sal de la misma es la pergolida base libre y dicho disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, Solutol® HS15, agua con aproximadamente 40% de Kleptose®, dimetilisósrbido, Imwitor® 742 o Labrasol®

50

3. La formulación de la cláusula 1, en la que dicha pergolida o sal de la misma es la pergolida base libre y dicho disolvente se selecciona de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, Solutol® HS15, agua con aproximadamente 40% de Kleptose®, dimetilisósrbido, Imwitor® 742, o Labrasol®

55

4. La formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en la que dicha pergolida o sal de la misma es la pergolida base libre y dichos disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida o tetrahydrofurano.

60

5. La formulación de la cláusula 1, en la que dicha pergolida o sal de la misma es el mesilato de pergolida y dichos disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, alcohol bencílico, agua ácida, polipropilenglicol, metanol, Solutol® HS15, o agua con aproximadamente 40% de Captisol®.

65

6. La formulación de la cláusula 1, en la que dicha pergolida o sal de la misma es mesilato de pergolida y dicho disolvente se selecciona de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano,

alcohol bencílico, agua ácida, polipropilenglicol, metanol, Solutol® HS15, o agua con aproximadamente 40% de Captisol®.

- 5 7. La formulación de la cláusula 1, 5 o 6, en la que dicha pergolida o sal de la misma es mesilato de pergolida y dichos disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, alcohol bencílico, agua ácida o agua con 40% de Captisol®.
- 10 8. La formulación de la cláusula 1, 5, 6 o 7, que comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido y polipropilenglicol.
- 15 9. La formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 8, en la que dicho sistema de disolvente comprende por lo menos un líquido volátil que es diferente de dicho disolvente.
- 20 10. La formulación de la reivindicación 9, en la que dicho o dichos líquidos volátiles se seleccionan de entre el grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, metanol, acetato de metilo, metiletilcetona, pentanol, cloroformo y alcohol bencílico, y mezclas de los mismos.
- 25 11. La formulación de la cláusula 10, que comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y polipropilenglicol.
- 30 12. La formulación de la cláusula 10, que comprende pergolida base libre, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y 2-(2-etoxietoxi)etanol.
- 35 13. La formulación de la cláusula 10, que comprende pergolida base libre, dimetilsulfóxido, alcohol bencílico y dimetilisosórbido.
- 40 14. Una formulación que comprende pergolida o sal de la misma, y un sistema de disolvente que comprende uno o más disolventes seleccionados de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahydrofurano, alcohol bencílico o agua con aproximadamente 40% de Captisol®, en la que la solubilidad de dicha pergolida o sal de la misma en dicho sistema de disolvente es de aproximadamente 25 mg/ml o superior.
- 45 15. La formulación de la cláusula 14, en la que dicho sistema de disolvente comprende además por lo menos un líquido volátil que es diferente de dicho disolvente.
- 50 16. La formulación de la cláusula 15, en la que dicho o dichos líquidos volátiles se seleccionan de entre el grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, metanol, acetato de metilo, metiletilcetona, pentanol, cloroformo y alcohol bencílico, y mezclas de los mismos.
- 55 17. La formulación de la cláusula 14, en la que dicha pergolida o sal de la misma es pergolida base libre, y dicho disolvente o disolventes se seleccionan de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida o tetrahydrofurano.
- 60 18. La formulación de la cláusula 14, en la que dicha pergolida o sal de la misma es pergolida base libre, y dicho disolvente se selecciona de entre dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida o tetrahydrofurano.
- 65 19. La formulación de la cláusula 14 o 17, que comprende pergolida base libre y dimetilsulfóxido y que comprende además alcohol bencílico y 2-(2-etoxietoxi)etanol.
20. La formulación de la cláusula 14 o 17, que comprende pergolida base libre y dimetilsulfóxido y que comprende además alcohol bencílico y dimetilisosórbido.
21. La formulación de la cláusula 14, en la que dicha pergolida o sal de la misma es mesilato de pergolida.
22. La formulación de la cláusula 14 o 21, que comprende mesilato de pergolida, dimetilsulfóxido y alcohol bencílico, y que comprende además polipropilenglicol.
23. La formulación de la cláusula 14 o 21, que comprende mesilato de pergolida y dimetilsulfóxido y además polipropilenglicol.
24. La formulación de la cláusula 14, que comprende mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 20-25% de alcohol bencílico, y que comprende además aproximadamente 25-35% de polipropilenglicol.
25. La formulación de la cláusula 14, que comprende mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y que comprende además aproximadamente 50-60% de polipropilenglicol.



- 5 26. La formulación de la cláusula 14, que comprende pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 20-30% de alcohol bencílico, y que comprende además aproximadamente 20-30% de 2-(2-etoxietoxi)etanol.
- 10 27. La formulación de la cláusula 14, que comprende pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 30-40% de alcohol bencílico, y que comprende además aproximadamente 10-20% de dimetilisósorbido.
- 15 28. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 20-25% de alcohol bencílico y que comprende además aproximadamente 25-35% de polipropilenglicol.
- 20 29. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y que comprende además aproximadamente 50-60% de polipropilenglicol.
- 25 30. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 20-30% de alcohol bencílico, y que comprende además aproximadamente 20-30% de 2-(2-etoxietoxi)etanol.
- 30 31. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 40-50% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 30-40% de alcohol bencílico, y que comprende además aproximadamente 10-20% de dimetilisósorbido.
- 35 32. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 46.7% de dimetilsulfóxido, y aproximadamente 22.6% de alcohol bencílico y que comprende además aproximadamente 30.7% de polipropilenglicol.
- 40 33. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 120 mg de mesilato de pergolida en aproximadamente 46.7% de dimetilsulfóxido y que comprende además aproximadamente 53% de polipropilenglicol.
- 45 34. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 46.7% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 27.7% de alcohol bencílico, y que comprende además aproximadamente 25.6% de 2-(2-etoxietoxi)etanol.
- 50 35. La formulación de la cláusula 14, que comprende aproximadamente 30 mg de pergolida base libre en aproximadamente 47.6% de dimetilsulfóxido y aproximadamente 35.9 % de alcohol bencílico, y que comprende aproximadamente 15.4% de dimetilisósorbido.
- 55 36. La formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 35, en la que dicha formulación se encuentra en una forma de administración transdérmica de dosis única.
- 60 37. La formulación de la cláusula 36, que comprende entre aproximadamente 10 y aproximadamente 150 mg de pergolida o sal de la misma.
- 65 38. La formulación de la cláusula 36 o 37, en la que dicha formulación se caracteriza por que dicha pergolida o sal de la misma se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.50 mg/kg del peso de equino.
39. La formulación de la cláusula 38, en la que dicha formulación se caracteriza por que dicha pergolida o sal de la misma se proporciona en una cantidad de entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.30 mg/kg del peso de equino.
40. La formulación de cualquiera de las cláusulas 36 a 39, en la que dicha formulación está adaptada para la administración una vez cada dos días en un equino.
41. La formulación de cualquiera de las cláusulas 36 a 39, en la que dicha formulación está adaptada para la administración una vez cada 3, 4, 5, 6 o 7 días en un equino.
42. La formulación de cualquiera de las cláusulas 36 a 39, en la que dicha formulación está adaptada para la administración una vez cada 7 días en un equino.
43. La formulación de cualquiera de las cláusulas 36 a 39, en la que dicho volumen de formulación es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 ml.

44. La formulación de la cláusula 43, en la que dicho volumen de formulación es aproximadamente 3 ml.
- 5 45. Un método para tratar una enfermedad en un equino, que comprende administrar por vía transdérmica en el equino que lo necesita una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 44.
46. El método de la cláusula 45, en el que la enfermedad es la enfermedad de Cushing equina.
- 10 47. El método de la cláusula 45 o 46, en la que la formulación se administra en forma de una terapia aguda.
48. El método de la cláusula 45 o 46, en la que la formulación se administra en forma de una terapia crónica.
- 15 49. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 48, en la que la formulación se aplica en una zona dorsal del equino.
50. El método de la cláusula 49, en el que la zona dorsal es una región mediocervical bajo las crines del equino.
- 20 51. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 48, en el que la formulación se aplica en una zona en el cuello del equino.
52. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 48, en el que la formulación se aplica en una zona ventral del equino.
- 25 53. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 48, en el que la formulación se aplica en una zona en una pata delantera del equino.
54. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 48, en el que la formulación se aplica en una zona de una pata trasera del equino.
- 30 55. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 48, en el que la formulación se aplica en el nacimiento de la cola del equino.
- 35 56. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 55, en el que la pergolida o sal de la misma se proporciona a una dosis de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 150 mg.
57. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 56, en el que la pergolida o sal de la misma se proporciona a una dosis de entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.30 mg/kg del equino.
- 40 58. El método de cualquiera de las cláusulas 45 a 57, en el que la formulación se administra con otro u otros ingredientes terapéuticos.
59. Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 44 para la utilización en terapia.
- 45 60. Una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 44 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad en un equino.
61. La formulación para la utilización según la cláusula 60, en la que la enfermedad es la enfermedad de Cushing equina.
- 50 62. La formulación para la utilización según la cláusula 60 o 61, en la que la formulación se administra en forma de una terapia aguda.
63. La formulación para la utilización según la cláusula 60 o 61, en la que la formulación se administra en forma de una terapia crónica.
- 55 64. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 63, en la que la formulación se aplica en una zona dorsal del equino.
- 60 65. La formulación para la utilización según la cláusula 64, en la que el sitio dorsal es una zona mediocervical bajo las crines del equino.
66. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 63, en la que la formulación se aplica en un sitio en el cuello del equino.
- 65 67. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 63, en la que la formulación se aplica en un sitio ventral del equino.

68. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 63, en la que la formulación se aplica en un sitio en una pata delantera del equino.

5 69. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 63, en la que la formulación se aplica en un sitio en una pata trasera del equino.

70. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 63, en la que la formulación se aplica en el nacimiento de la cola del equino.

10 71. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 70, en la que la pergolida o sal de la misma se proporciona a una dosis de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 150 mg.

15 72. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 70, en la que la pergolida o sal de la misma se proporciona a una dosis de entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.30 mg/kg del equino.

20 73. La formulación para la utilización según cualquiera de las cláusulas 60 a 72, en la que la formulación se administra con otro u otros ingredientes terapéuticos.

74. La utilización de una formulación de cualquiera de las cláusulas 1 a 44 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Cushing equina en un equino.

Estudio 1: estudio comparativo de una formulación transdérmica de mesilato de pergolida administrada en equinos.

25 Se formula una formulación que comprende aproximadamente 1.25% (p/v) (12.5 mg/ml) de mesilato de pergolida, aproximadamente 5% (p/v) de salicilato de octilo y aproximadamente 94% (p/v) de metanol.

30 La formulación se administra por vía transdérmica en cuatro caballos que pesan entre 391 y 452 kg a una dosis de aproximadamente 10 mg. La formulación se administra por vía transdérmica en la piel del equino en la región mediocervical superior bajo las crines. Tras la administración en los equinos, la concentración plasmática de pergolida se sometió a ensayo a intervalos de aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144 y 168 horas después de la administración. El límite inferior de cuantificación de la concentración plasmática de pergolida en equinos es de aproximadamente 50 pg/ml. Tras la administración, las concentraciones plasmáticas de pergolida eran detectables, aunque no cuantificables en todos los caballos.

Estudio 2: estudio de cuatro formulaciones transdérmicas de pergolida base libre administradas en equinos.

40 El presente estudio se llevó a cabo para caracterizar la farmacocinética de la pergolida base libre al aplicarla por vía transdérmica en cuatro formulaciones transdérmicas diferentes en las patas delanteras recortadas y limpiadas de 12 caballos maduros que pesaban entre 456.5 y 576.5 kg. Las formulaciones/tratamientos fueron:

45 1) 6 ml que contenían 36 mg de pergolida base libre en padimato O en etanol 5:95, pH ajustado a 3 con ácido fosfórico (formulación comparativa),

2) 6 ml que contenían 36 mg de pergolida base libre en dimetilsulfóxido al 10% en etanol, pH ajustado a 3 con ácido fosfórico,

50 3) 4 ml que contenían 60 mg de pergolida base libre en N-metilpirrolidona, y

4) 2 ml que contenían 80 mg de pergolida base libre en tampón de dimetilsulfóxido/fosfato amónico 90.10.

55 El día 0, las formulaciones se administraron en tres caballos de cada grupo de tratamiento. Las dosis se dividieron igualmente entre las patas delanteras izquierda y derecha lateral superior que habían sido recortadas y limpiadas aproximadamente 10 minutos antes de la administración. Se recogieron muestras de sangre en un tubo con heparina sódica y en un tubo con K<sub>2</sub>EDTA una hora antes de la administración, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas después de la administración. El límite inferior de cuantificación de la concentración plasmática de pergolida es de aproximadamente 5 pg/ml.

60 La pergolida era cuantificable en todos los caballos hasta 120 horas después de la dosis. La C<sub>max</sub> media iba de 632 ng/ml para el tratamiento 3 a 2867 ng/ml para el tratamiento 4. Las concentraciones máximas son altamente variables, con CV mayores de 40% para cada grupo de tratamiento. La semivida media iba de 31.5 horas para el tratamiento 4 y 56.2 horas para el tratamiento 3. A pesar de la gran diferencia de cantidad de fármaco aplicada mediante los diferentes tratamientos, la AUC<sub>(0-última)</sub> se mantenía relativamente constante, de 20,433 pg/ml·h para el tratamiento 3 y 31,235 pg/ml·h para el tratamiento 4.

Estudio 3: estudio de mesilato de pergolida administrado por vía oral, subcutánea y transdérmica en equinos.

El presente estudio se llevó a cabo para caracterizar la farmacocinética del mesilato de pergolida administrada por vía oral, subcutánea o transdérmica en cinco caballos que pesaban entre 510 y 551 kg. Los tres tratamientos fueron:

- 1) Inyección subcutánea (SC): 1 ml de una disolución 2 mg/ml en Captisol® al 20% en agua (dosis de 2 mg de mesilato de pergolida),
- 2) Oral (PO): comprimido de Prascend® (dosis de 1 mg de mesilato de pergolida) y
- 3) Transdérmica (TD): 4 ml de disolución 15 mg/ml en N-metilpirrolidona (NMP) (2 ml por pata delantera/60 mg de dosis de mesilato de pergolida).

El tratamiento 1 se inyectó en la zona axilar. El tratamiento 3 se dividió igualmente entre las patas delanteras zona superior izquierda y derecha que habían sido recortadas antes del tratamiento y limpiadas con alcohol aproximadamente 10 minutos antes del tratamiento. Se recogieron muestras de sangre antes del tratamiento y 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144 y 168 (tratamiento 3) horas después de la administración para la determinación de las concentraciones plasmáticas de pergolida y prolactina. El límite inferior de cuantificación de la concentración plasmática de pergolida es de aproximadamente 5 pg/ml.

La pergolida era cuantificable en todos los caballos hasta 48 horas después del tratamiento 1, hasta 12 horas después del tratamiento 2 y hasta 144 horas después del tratamiento 3. La  $C_{max}$  media era bastante consistente entre grupos de tratamiento, estando comprendida entre 673 y 892 pg/ml. La  $AUC_{(0-última)}$  media era marcadamente más elevada para el grupo de tratamiento 3 que para los tratamientos 1 y 2 (12,149 vs 5,162 y 1,065 pg/ml·h, respectivamente). De manera similar, la semivida media del tratamiento 3 era más larga que la observada para los tratamientos 1 y 2 (29 vs 13 y 6 horas, respectivamente). El  $T_{max}$  medio era de 1.1 horas para el tratamiento 1, 0.35 horas para el tratamiento 2 y 2.6 horas para el tratamiento 3.

En comparación, en el estudio 2, se aplicó pergolida base libre en la misma formulación y dosis similar al tratamiento 3 del estudio 3. La  $C_{max}$  observada en el estudio 2 era de 632 pg/ml, similar a la de la forma mesilato del presente estudio en NMP. La semivida media era más larga (56.2 horas) y la  $AUC_{(0-última)}$  media era más alta (20,433 pg/ml·h) para la forma de base libre en NMP en comparación con el mesilato.

Estudio 4: estudio de un comprimido de pergolida oral administrado en equinos.

En el presente estudio comparativo, se administró 1 mg de comprimidos de mesilato de pergolida (comprimido Prascend®) una vez al día por vía oral durante siete días en caballos, para una administración total de 7 mg por caballo. Se obtuvieron muestras de sangre una hora antes de la administración y 15 min, 30 min, y 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 23 horas después de la dosis inicial. Los días 2 a 6, se recogieron muestras de sangre a los 30 min, y 2, 8 y 23 horas después de cada dosis. Para la dosis final (dosis 7), se obtuvieron muestras de sangre a los 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 23, 36, 48 y 72 horas después de la dosis final. El límite inferior de cuantificación de la concentración plasmática de pergolida es de aproximadamente 5 pg/ml.

La administración oral produce una  $AUC_{0-168}$  media de 10,702 pg/ml ( $\pm$  4108 desviación estándar (SD)) durante el curso del tratamiento. Durante la totalidad de las siete dosis, el  $T_{max}$  se encontraba comprendido entre 0.25 h y 1 h, con un valor medio de 0.5 h posdosis, y la semivida después de la séptima dosis estaba comprendida entre 2.7 h y 13.29 h, con una semivida media de 8.35 h. La  $C_{max}$  media para la primera dosis era de 389.17 ( $\pm$  167.09) y para la séptima dosis era de 305.67 ( $\pm$  87.03), demostrando poca o ninguna acumulación durante el periodo de administración. La figura 1 muestra los resultados del estudio.

Estudio 5: estudio de mesilato de pergolida y base libre administrados por vía transdérmica en equinos.

El presente estudio se llevó a cabo para determinar la farmacocinética de cuatro formulaciones de pergolida transdérmica al administrarlas en el nacimiento de la cola recortado de 16 caballos, de pesos entre 425 y 562 kg. Los cuatro grupos de tratamiento fueron:

- 1) 120 mg de mesilato de pergolida en 46.7% de dimetilsulfóxido/22.6% de alcohol bencílico/30.7% de polipropilenglicol (concentración de 30 mg/ml, equivalente a una dosis de 92 mg de pergolida base libre),
- 2) 120 mg de mesilato de pergolida en 46.7% de dimetilsulfóxido/53.0% de polipropilenglicol (concentración de 30 mg/ml, equivalente a una dosis de 92 mg de pergolida base libre),
- 3) 30 mg de pergolida base libre en 46.7% de dimetilsulfóxido/27.7% de alcohol bencílico/25.6% de Transcutol® (concentración: 8 mg/ml), y

- 4) 30 mg de pergolida base libre en 47.6% de dimetilsulfóxido/35.9% de alcohol bencílico/15.4% de dimetilisósorbido (concentración: 8 mg/ml).

5 Las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de pergolida se obtuvieron dentro de la hora anterior a la administración y a los 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 120, 144 y 168 horas después de la administración.

10 La pergolida era cuantificable en todos los caballos hasta 168 horas después de la administración de los tratamientos 1 y 3. El tratamiento 2 presentaba niveles cuantificables de pergolida en todos los caballos hasta las 144 horas. El tratamiento 4 presentaba niveles cuantificables de pergolida en todos los caballos hasta las 96 horas.

15 El tratamiento 1 presentaba los parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$  SD) siguientes: una semivida de 57.15 horas ( $\pm$  28.54), un  $T_{max}$  de 4 horas ( $\pm$  1.63), una  $C_{max}$  de 352.25 ( $\pm$  123.94), una  $AUC_{(0-última)}$  de 10,746.80 hora\*pg/ml ( $\pm$  5368.81) y una  $AUC_{(0-inf)}$  de 11,773.7 hora\*pg/ml ( $\pm$  5876.04).

El tratamiento 2 presentaba los parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$  SD) siguientes: una semivida de 50.27 horas ( $\pm$  5.17), un  $T_{max}$  de 5 horas ( $\pm$  2.58), una  $C_{max}$  de 183.53 ( $\pm$  72.97), una  $AUC_{(0-última)}$  de 6897.80 horas\*pg/ml ( $\pm$  2754.93) y una  $AUC_{(0-inf)}$  de 7647.02 horas\*pg/ml ( $\pm$  3006.84).

20 El tratamiento 3 presentaba los parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$  SD) siguientes: una semivida de 75.40 horas ( $\pm$  30.52), un  $T_{max}$  de 1,5 horas ( $\pm$  0.58), una  $C_{max}$  de 231.00 ( $\pm$  111.36), una  $AUC_{(0-última)}$  de 5189.74 horas\*pg/ml ( $\pm$  1220.16) y una  $AUC_{(0-inf)}$  de 6038.93 hora\*pg/ml ( $\pm$  1423.58).

25 El tratamiento 4 presentaba los parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$  SD) siguientes: una semivida de 35.01 horas ( $\pm$  11.06), un  $T_{max}$  de 2,5 horas ( $\pm$  1.73), una  $C_{max}$  de 267.53 ( $\pm$  154.06), una  $AUC_{(0-última)}$  de 4303.77 horas\*pg/ml ( $\pm$  2120.35) y una  $AUC_{(0-inf)}$  de 4599.74 horas\*pg/ml ( $\pm$  2089.17).

La figura 2 proporciona los resultados del estudio.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n transd3rmica de tipo sin parche para la utilizaci3n en el tratamiento de la enfermedad de Cushing equina en un equino, que comprende pergolida o una sal de la misma, y un sistema de disolvente que comprende uno o m3s disolventes seleccionados de entre dimetilsulf3xido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol benc3lico, agua 3cida, polipropilenglicol, metanol, un mono3ster de polioxietileno sorbitano, agua con aproximadamente 40% de una ciclodextrina, dimetilis3rbido, un glic3rido de 3cido capr3lico/c3prico o un glic3rido poliglicolizado C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> adecuado, en la que la solubilidad de dicha pergolida o sal de la misma en dicho sistema de disolvente es de 5 mg/ml o superior.
- 10 2. Formulaci3n para la utilizaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha pergolida o sal de la misma es pergolida base libre y dichos uno o m3s disolventes se seleccionan de entre dimetilsulf3xido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol benc3lico, agua 3cida, Solutol®HS15, agua con aproximadamente 40% de Kleptose®, dimetilis3rbido, Imwitor® 742, o Labrasol®.
- 15 3. Formulaci3n para la utilizaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha pergolida o sal de la misma es mesilato de pergolida y dichos uno o m3s disolventes se seleccionan de entre dimetilsulf3xido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol benc3lico, agua 3cida, polipropilenglicol, metanol, Solutol®HS15, o agua con aproximadamente 40% de Captisol®.
- 20 4. Formulaci3n para la utilizaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende pergolida o una sal de la misma, y un sistema de disolvente que comprende uno o m3s disolventes seleccionados de entre dimetilsulf3xido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol benc3lico, o agua con aproximadamente 40% de Captisol®, en la que la solubilidad de dicha pergolida o sal de la misma en dicho sistema de disolvente es de
- 25 aproximadamente 25 mg/ml o superior.
5. Formulaci3n para la utilizaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho sistema de disolvente comprende adem3s por lo menos un l3quido vol3til que es diferente de dicho disolvente.
- 30 6. Formulaci3n para la utilizaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, en la que dicho por lo menos un l3quido vol3til se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, metanol, acetato de metilo, metiletilcetona, pentanol, cloroformo y alcohol benc3lico, y mezclas de los mismos.
- 35 7. Formulaci3n para la utilizaci3n seg3n la reivindicaci3n 4, que comprende mesilato de pergolida y dimetilsulf3xido y que comprende adem3s polipropilenglicol.

Figura 1

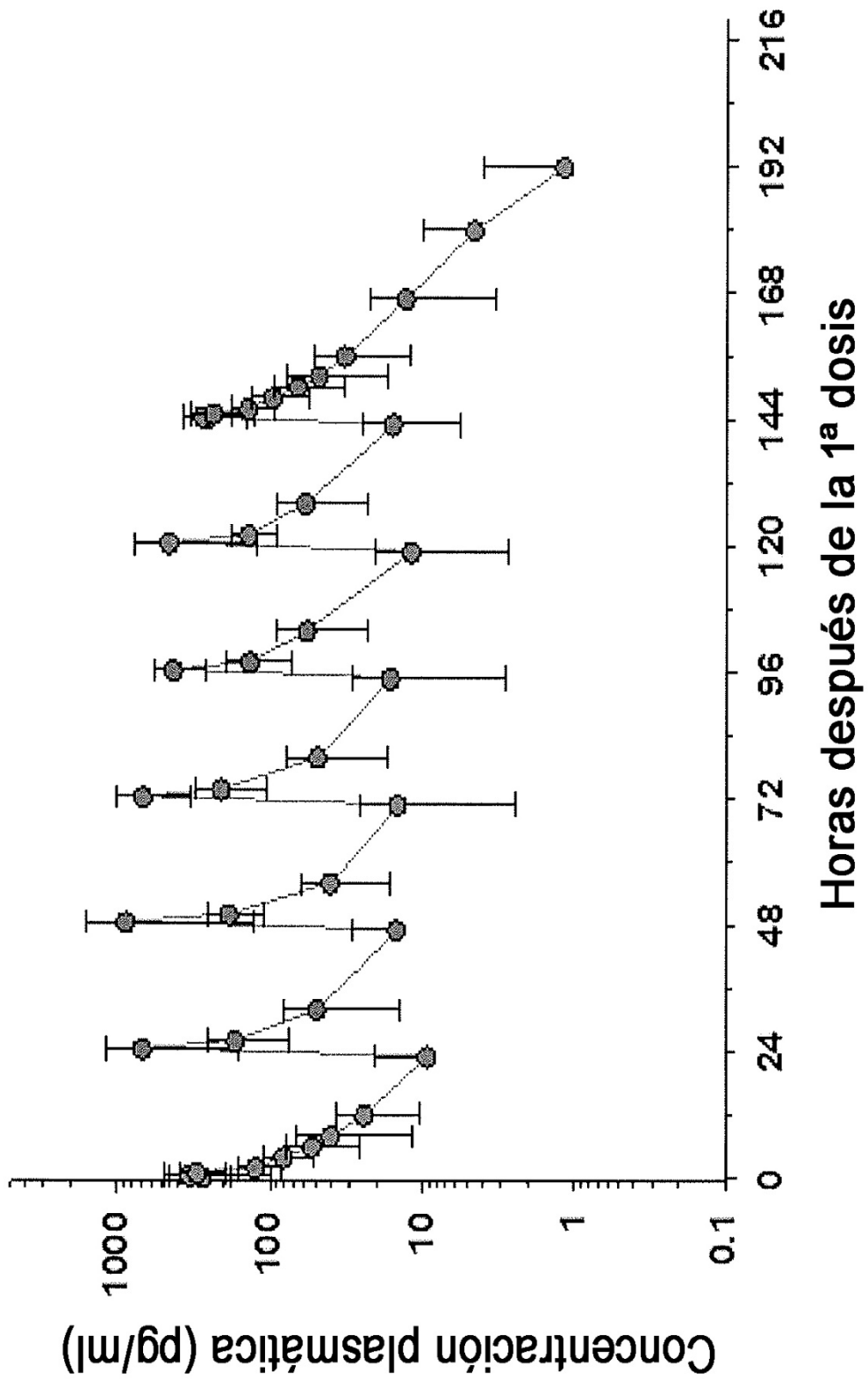


Figura 2

