

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 265**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10175596 .5**

96 Fecha de presentación: **07.09.2010**

97 Número de publicación de la solicitud: **2295040**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE PRAMIPEXOL.**

30 Prioridad:
11.09.2009 TR 200906997

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2012

73 Titular/es:
**Sanovel Ilac Sanayi ve Ticaret A.S.
Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zagra Ismerkezi
C Blok Maslak
34398 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:
**Toksöz, Ahmet;
Cifter, Ümit;
Türkyilmaz, Ali;
Yelken, Gülay;
Turp, Hasan Ali y
Öner, Levent**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 375 265 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

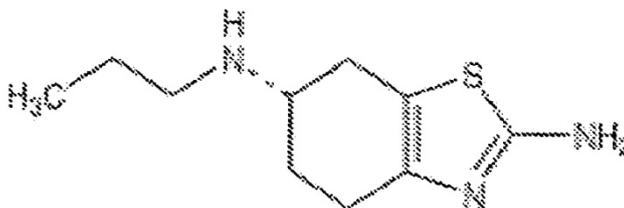
Composiciones farmacéuticas de pramipexol

Aspecto técnico

5 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica novedosa de pramipexol o a una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, que comprende glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para administración oral, para su preparación y su uso.

Antecedentes de la invención

10 El pramipexol es un agonista no ergótico de la dopamina. El nombre químico del pramipexol es (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol y su estructura química se muestra en la Fórmula 1.



Fórmula 1

Los comprimidos de pramipexol de liberación inmediata se comercializan bajo el nombre de Mirapex® y están indicados para tomarlos 3 veces al día por administración oral y contienen 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 1,5 mg de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol como ingrediente activo.

15 El pramipexol y los procedimientos para prepararlo se describen en el documento EP0186087B1 y es conocido principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson.

En la técnica anterior, existen muchas patentes de formulaciones de liberación inmediata de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol y su uso, tales como los documentos EP0989850B1, EP1414446B1, EP1416930A1 y WO 2008/145252 A1. Estas patentes de Boehringer Ingelheim se refieren al uso de un compuesto que tiene monohidrato de diclorhidrato de pramipexol como ingrediente activo y manitol, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, povidona y estearato de magnesio como excipientes.

25 Se sabe que las composiciones farmacéuticas de dosis bajas tienen el problema de obtener una uniformidad de contenido adecuada. Debido a que es difícil homogeneizar el ingrediente activo reducido en la forma de dosificación final y pueden aparecer algunas otras dificultades al comprimirlos, y esto puede provocar una uniformidad de contenido inadecuada en las formas de dosificación finales. Pueden usarse diversos procedimientos para superar este problema, pero en la técnica anterior no se menciona la uniformidad de contenido de las formas de dosificación baja de composiciones de pramipexol.

30 En estas dos solicitudes PCT WO 2008/023027 A2 y WO 2008/122638 A2, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, se divulga un procedimiento para preparar comprimidos de dihidroclorhidrato de pramipexol en el que los comprimidos muestran propiedades de estabilidad en almacenamiento alta. No obstante, en estas dos solicitudes de patente no se menciona la uniformidad de contenido de las formas de dosificación de dihidroclorhidrato de pramipexol.

El documento WO 2008/129043 describe una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipexol en forma de bolitas que están recubiertas con una capa de liberación sostenida.

35 Es también sabido en el campo farmacéutico que, al formular una composición con dosis baja de ingredientes activos farmacéuticos para administración a aquellos que necesiten tratamiento, el reto es asegurar una distribución uniforme de los ingredientes farmacéuticamente activos en los excipientes farmacéuticos para asegurar una dosificación y homogeneidad apropiadas. Por lo tanto, sería deseable proporcionar procedimientos mejorados para preparar formas de dosificación oral sólidas que tengan una uniformidad de contenido adecuada y que se dispersen bien tras la administración oral.

40 Como se muestra anteriormente, se han divulgado en la técnica anterior muchos enfoques diferentes de cómo mejorar la alta estabilidad en almacenamiento del pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables para administración oral, que

tengan una uniformidad de contenido adecuada que provoque una buena dispersión tras la administración oral y una alta biodisponibilidad con procedimientos y estabilidad mejorados para su preparación y su uso.

Descripción de la invención

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, que comprende glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que supera los problemas anteriormente descritos en la técnica anterior y tiene ventajas adicionales frente a ellos.

10 El objetivo principal de la presente invención es obtener una uniformidad de contenido adecuada en formas de dosificación baja de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables usando excipientes adecuados y procedimientos mejorados.

Un objetivo adicional es proporcionar procedimientos mejorados de composiciones farmacéuticas de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

Otro objetivo de esta invención es proporcionar una estabilidad mejorada con alta biodisponibilidad de composiciones farmacéuticas de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

15 En la técnica anterior, las composiciones farmacéuticas de pramipexol principalmente tienen almidón de maíz y manitol con otros excipientes conocidos comunes. No obstante, el almidón modificado tal como el almidón de maíz tiene características de flujo pobres y tiende a incrementar la friabilidad del comprimido y el recubrimiento si se usa a concentraciones altas.

20 Hemos descubierto que, las formas de dosificación oral tales como los comprimidos, cuando se preparan con glicolato de almidón sódico tienen buenas propiedades de almacenamiento. Adicionalmente, las características mejoradas de flujo y lubricidad del glicolato de almidón sódico pueden impartir un beneficio más a la formulación de una manera muy eficaz en cuanto al coste.

25 Sorprendentemente se descubrió que cuando se usan glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico con pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas de esta invención tienen mejor estabilidad en almacenamiento y mejor compresibilidad con menos friabilidad. Por tanto, se logra una uniformidad de contenido adecuada en las formas de dosificación finales.

30 En esta composición farmacéutica de la presente invención, se objeta el uso de glicolato de almidón sódico con dihidrato de fosfato de calcio dibásico dentro de un intervalo de peso específico para superar los problemas técnicos que se muestran anteriormente. La relación en peso de glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico es de 1:100 a 10:1 (p/p), preferentemente la relación es de 1:50 a 5:1 (p/p), más preferentemente la relación es de 1:10 a 1:5 (p/p).

Otro objetivo de esta presente invención es una composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables que comprende además celulosa microcristalina.

35 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, se observa un efecto sinérgico sobre la distribución de las dosis bajas de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol en otros excipientes farmacéuticos cuando se usan dihidrato de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina en una relación en peso específica, en la que la relación en peso de dihidrato de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina es de 1:10 a 10:1 (p/p), preferentemente es de 1:3 (p/p). Por tanto, están aseguradas una dosificación y homogeneidad adecuadas y las formas de dosificación finales tienen una uniformidad de contenido adecuada.

40 En una realización preferida, la composición farmacéutica de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable está en forma de sal de monohidrato de diclorhidrato.

En un aspecto, la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol está presente en una cantidad de un 0,01 a un 5,0 % en peso de la composición total; preferentemente está en un 0,1 a un 2,0 % en peso de la composición total.

45 Las composiciones farmacéuticas de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden, pero no se limitan a, disgregantes, cargas, diluyentes, aglutinantes, adhesivos, deslizantes y lubricantes.

50 Los disgregantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, glicolato de almidón sódico, croscaramelosa sódica, crospovidona, alginatos, gomas, tensioactivos y similares y sus mezclas. El disgregante más preferido es glicolato de almidón sódico.

Las cargas y/o diluyentes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, polisacáridos, principalmente celulosa microcristalina, lactosa, manitol, azúcares, sorbitol, sales inorgánicas, principalmente sales de calcio, y similares y sus mezclas. Las cargas y/o diluyentes más preferidas son

dihidrato de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina.

5 Los aglutinantes y/o adhesivos adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (povidona), gelatina, azúcares, glucosa, gomas naturales, celulosas sintéticas, polimetacrilato, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, y similares y sus mezclas. El aglutinante y/o adhesivo más preferido es la polivinilpirrolidona.

Los deslizantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y sus mezclas. El deslizante más preferido es el dióxido de silicio coloidal.

10 Los lubricantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ácido bórico, benzoato y acetato de cloruro sódico, lauril sulfato de sodio o magnesio y similares y sus mezclas. El lubricante más preferido es el estearato de magnesio.

En un aspecto, la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol comprende,

- a. 0,01 - 5,0 % de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol
- b. 5,0 - 90 % de dihidrato de fosfato de calcio dibásico
- c. 0,1 - 10 % de glicolato de almidón sódico
- 15 d. 5,0 - 90 % de celulosa microcristalina
- e. 0,1 - 25 % de polivinilpirrolidona
- f. 0,01 - 2,0 % de dióxido de silicio coloidal
- g. 0,1 - 5,0 % de estearato de magnesio

20 En particular, la forma de dosificación de la presente invención es una forma de dosificación sólida tal como comprimidos, cápsulas, polvos, sobres, etc. La forma de dosificación preferida es el comprimido.

En una de las realizaciones preferidas de esta invención, la forma de dosificación final de la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol tiene una uniformidad de contenido con una DER (Desviación Estándar Relativa) menor del 2,0 %, preferentemente tiene una uniformidad de contenido con una DER menor del 1,0 %.

25 En una de las realizaciones preferidas de esta invención la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol puede tener una vida útil en almacenamiento de larga duración de 24 meses o más a temperatura ambiente, en su empaquetamiento original.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para el tratamiento del parkinsonismo o enfermedad de Parkinson y complicaciones o trastornos asociados, esquizofrenia y síndrome de las piernas inquietas.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender además uno o más de otros ingredientes activos tales como L-dopa.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante tecnología convencional bien conocida por los expertos en la técnica, tal como granulación húmeda, granulación seca y compresión directa y similares. El procedimiento de fabricación se realiza preferentemente por granulación húmeda.

El procedimiento de granulación húmeda preferido de la presente invención para preparar la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol comprende las siguientes etapas;

- a. disolver el monohidrato de diclorhidrato de pramipexol y la polivinilpirrolidona en agua y/o alcohol para formar una solución acuosa de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol,
- 40 b. mientras se mezcla la solución, se añaden dihidrato de fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y media parte de glicolato de almidón sódico y después se combinan en un granulador de alto corte para formar gránulos,
- c. tamizar y secar los gránulos mojados y moler los gránulos secos,
- d. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto del glicolato de almidón sódico y mezclarlos,
- 45 e. añadir estearato de magnesio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

- f. comprimir la mezcla combinada para formar comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

El segundo procedimiento de granulación húmeda preferido de la presente invención para preparar la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol comprende las siguientes etapas;

- 5 a. disolver el monohidrato de diclorhidrato de pramipexol y la polivinilpirrolidona en agua y/o alcohol para formar una solución acuosa de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol,
- b. mezclar dihidrato de fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y media parte de glicolato de almidón sódico en un granulador de alto corte,
- c. pulverizar la solución de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol en la mezcla en polvo combinada de dihidrato de fosfato de calcio dibásico, glicolato de almidón sódico y celulosa microcristalina,
- 10 d. tamizar y secar los gránulos mojados y moler los gránulos secos,
- e. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto del glicolato de almidón sódico y mezclarlos,
- f. añadir estearato de magnesio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,
- g. comprimir la mezcla combinada para formas comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

15 El procedimiento de granulación húmeda directo preferido de la presente invención para preparar la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol comprende las siguientes etapas;

- a. después de tamizar el dióxido de silicio coloidal y el fosfato de calcio dibásico anhidros, se mezclan, donde el tiempo de mezclado es preferentemente de 5 min.
- 20 b. añadir monohidrato de diclorhidrato de pramipexol a esta mezcla en polvo y mezclarlos, donde el tiempo de mezclado es preferentemente de 15 min.
- c. después de tamizar el glicolato de almidón sódico, la celulosa microcristalina y la copovidona, se añaden a la mezcla en polvo y se mezclan durante aproximadamente 5 min.
- d. después de tamizar el estearato de magnesio, se añade a la mezcla en polvo y se mezcla durante aproximadamente 3 min.
- 25 e. comprimir la mezcla en polvo final para formar comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además uno o más de otros ingredientes activos, tales como L-dopa; estos ingrediente pueden añadirse en cualquier etapa del procedimiento de fabricación como se describe anteriormente.

30 Una de la realizaciones preferidas de esta invención es usando una granulador de alto corte durante el procedimiento de granulación húmeda en lugar de un secador de lecho fluidizado para superar algunos problemas técnicos que son conocidos en el campo farmacéutico, tal como se describe a continuación;

- a. para obtener una buena fluidez y compresibilidad de la mezcla en polvo combinada final,
- b. para obtener gránulos duros al final del procedimiento, lo que reduce la generación de polvo, y esto proporciona gránulos menos friables,
- 35 c. estrechar la distribución de tamaño de partícula de las mezclas en polvo,
- d. para asegurar una distribución uniforme del ingrediente farmacéuticamente activo en los excipientes farmacéuticos para asegurar una dosificación y homogeneidad apropiadas, y esto tiene un efecto adicional sobre la uniformidad de contenido,
- e. usar menos solución aglutinante, y esto hace los tiempos del procedimiento más cortos,
- 40 f. para mejorar las disolución de la disolución de las formas de dosificación finales.

En un aspecto, la etapa de tamizado de los procedimientos de granulación húmeda es un criterio importante para la uniformidad de contenido de las formas de dosificación finales. De acuerdo con este aspecto, los gránulos se cuelan en un tamiz que tiene un tamaño de 0,50 mm, preferentemente de 0,25 mm.

45 Los procedimientos de la presente invención son especialmente útiles para la preparación de formas de dosificación con una uniformidad de contenido adecuada, en la que la forma de dosificación final tiene una uniformidad de contenido con una DER (Desviación Estándar Relativa) menor del 2,0 %, preferentemente con una DER menor del

1,0 %. En el presente documento, el ensayo de la uniformidad de contenido se determina calculado el valor de DER (Desviación Estándar Relativa) de 10 comprimidos.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta presente invención (Ej. 2) se ensayaron para evaluar la uniformidad de contenido frente a la composición de pramipexol que incluye manitol y almidón de maíz en lugar de glicolato de almidón sódico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina. El Ej. 2 es una de las composiciones farmacéuticas de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol que incluyen glicolato de almidón sódico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (povidona), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio (Tabla 1).

Tabla 1: Resultados del ensayo de uniformidad de contenido (%)

N.º de muestra	Ej 2-1	Ej 2-2	Producto de referencia
1	99,42	100,93	96,31
2	97,93	102,5	97,48
3	99,28	102,08	95,54
4	99,12	101,49	97,03
5	97,78	101,41	98,03
6	97,66	101,63	96,19
7	97,75	101,8	92,06
8	97,79	102,7	96,84
9	98,65	102,05	98,64
10	98,39	100,47	98,2
media	98,38	101,71	96,63
DESVEST	0,69	0,68	1,88
% de DER	0,71	0,67	1,94
Mín.	97,66	100,47	92,06
Máx.	99,42	102,70	98,64

10

Producto de referencia: Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol como ingrediente activo y manitol, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, povidona, estearato de magnesio como ingredientes inactivos

15 Estas formulaciones se fabrican de acuerdo con los procedimientos de granulación húmeda descritos anteriormente. El Ej 2-1 se fabrica mediante el primer procedimiento de granulación húmeda descrito anteriormente y el Ej 2-2 se fabrica mediante el segundo procedimiento de granulación húmeda descrito anteriormente. Durante estos procedimientos de fabricación se usa un tamiz de 0,25 mm de tamaño.

20 La invención se define adicionalmente por referencia a los ejemplos siguiente. A pesar de que no se pretende que los ejemplos limiten el alcance de la presente invención, deberían tomarse en consideración a la luz de la descripción detallada anteriormente. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a materiales como a procedimientos, sin alejarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1:

Ingredientes	Cantidad mg
Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol	0,125
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	19,686
Glicolato de almidón sódico	3,400
Celulosa microcristalina (Avicel pH-301)	59,154
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	1,020
Dióxido de silicio coloidal	0,340
Estearato de magnesio	1,275
Peso total del comprimido	85,00

Ejemplo 2:

Ingredientes	Cantidad mg
Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol	0,25
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	24,32
Glicolato de almidón sódico	4,20
Celulosa microcristalina (Avicel pH-301)	72,97
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	1,26
Dióxido de silicio coloidal	0,42
Estearato de magnesio	1,58
Peso total del comprimido	105,00

5 **Ejemplo 3:**

Ingredientes	Cantidad mg
Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol	0,50
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	48,64
Glicolato de almidón sódico	8,40
Celulosa microcristalina (Avicel pH-301)	145,94
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	2,52
Dióxido de silicio coloidal	0,84
Estearato de magnesio	3,16
Peso total del comprimido	210,00

Ejemplo 4:

Ingredientes	Cantidad mg
Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol	1,00
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	48,64
Glicolato de almidón sódico	8,40
Celulosa microcristalina (Avicel pH-301)	145,45
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	2,52
Dióxido de silicio coloidal	0,84
Estearato de magnesio	3,15
Peso total del comprimido	210,00

Ejemplo 5:

Ingredientes	Cantidad mg
Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol	1,25
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	64,85
Glicolato de almidón sódico	11,20
Celulosa microcristalina (Avicel pH-301)	194,02
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	3,36
Dióxido de silicio coloidal	1,12
Estearato de magnesio	4,20
Peso total del comprimido	280,00

5 **Ejemplo 6:**

Ingredientes	Cantidad mg
Monohidrato de diclorhidrato de pramipexol	1,50
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	83,38
Glicolato de almidón sódico	14,40
Celulosa microcristalina (Avicel pH-301)	249,56
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	4,32
Dióxido de silicio coloidal	1,44
Estearato de magnesio	5,40
Peso total del comprimido	360,00

Las formulaciones de estos ejemplos se fabrican de acuerdo con los procedimientos descritos detallados anteriormente en la memoria descriptiva y las formulaciones de comprimidos pueden comprender además un recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, que comprende glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación en peso de glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico es de 1:100 a 10:1 (p/p).
- 10 3. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la relación en peso de glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico es de 1:50 a 5:1 (p/p).
4. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la relación en peso de glicolato de almidón sódico y dihidrato de fosfato de calcio dibásico es de 1:10 a 1:5 (p/p).
- 15 5. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además celulosa microcristalina.
6. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en la que la relación en peso de dihidrato de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina es de 1:10 a 10:1 (p/p).
- 20 7. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la relación en peso de dihidrato de fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina es de 1:3 (p/p).
8. La composición farmacéutica de pramipexol o una de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pramipexol está en forma de sal de monohidrato de diclorhidrato.
- 25 9. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en la que el monohidrato de diclorhidrato de pramipexol está presente en una cantidad de un 0,01 a un 5,0 % en peso de la composición total; preferentemente está en un 0,1 a un 2,0 % en peso de la composición total.
- 30 10. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en la que al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que comprende disgregantes, cargas, diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.
- 35 11. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el disgregante se selecciona del grupo que comprende glicolato de almidón sódico, croscaramelosa sódica, crospovidona, alginatos, gomas, tensioactivos y similares y sus mezclas, preferentemente el disgregante es glicolato de almidón sódico.
- 40 12. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la carga y/o el diluyente se selecciona del grupo que comprende dihidrato de fosfato de calcio dibásico, polisacáridos, principalmente celulosa microcristalina, lactosa, manitol, azúcares, sorbitol, sacarosa, sales inorgánicas, principalmente sales de calcio, y similares y sus mezclas; preferentemente las cargas y/o diluyentes son celulosa microcristalina y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.
- 45 13. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el aglutinante y/o adhesivo se selecciona del grupo que comprende polivinilpirrolidona, gelatina, azúcares, glucosa, gomas naturales, celulosas sintéticas, polimetacrilato, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y similares y sus mezclas; preferentemente el aglutinante y/o adhesivo es polivinilpirrolidona.
- 50 14. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el deslizante se selecciona del grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y sus mezclas; preferentemente el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
15. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el lubricante se selecciona del grupo que comprende estearato magnesio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ácido bórico, benzoato y acetato de cloruro sódico, lauril sulfato de sodio o magnesio y similares y sus mezclas; preferentemente el lubricante es estearato de magnesio.

16. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, que comprende;
- a. 0,01 - 5,0 % de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol
 - b. 5,0 - 90 % de dihidrato de fosfato de calcio dibásico
 - 5 c. 0,1 - 10 % de glicolato de almidón sódico
 - d. 5,0 - 90 % de celulosa microcristalina
 - e. 0,1 - 25 % de polivinilpirrolidona
 - f. 0,01 - 2,0 % de dióxido de silicio coloidal
 - g. 0,1 - 5,0 % de estearato de magnesio
- 10 17. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición farmacéutica está en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, sobres; preferentemente la forma de dosificación final está en forma de comprimidos.
18. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la forma de dosificación final tiene una uniformidad de contenido con una DER (Desviación Estándar Relativa) menor del 2,0 %.
- 15 19. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la forma de dosificación final tiene una uniformidad de contenido con una DER (Desviación Estándar Relativa) menor del 1,0 %.
- 20 20. La composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol, de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la composición farmacéutica tiene una vida útil en almacenamiento de larga duración de 24 meses o más a temperatura ambiente, en su empaquetamiento original.
21. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende las siguientes etapas;
- 25 a. disolver monohidrato de diclorhidrato de pramipexol y polivinilpirrolidona en agua y/o alcohol para formar una solución acuosa de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol,
 - b. mientras se mezcla la solución, se añaden dihidrato de fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y media parte de glicolato de almidón sódico y se combinan en un granulador de alto corte para formar gránulos,
 - c. tamizar y secar los gránulos mojados y moler los gránulos secos,
 - 30 d. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto del glicolato de almidón sódico y mezclarlos,
 - e. añadir estearato de magnesio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,
 - f. comprimir la mezcla combinada para formas comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.
22. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que comprende las siguientes etapas;
- 35 a. Disolver monohidrato de diclorhidrato de pramipexol y polivinilpirrolidona en agua y/o alcohol para formar una solución acuosa de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol,
 - b. mezclar dihidrato de fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y media parte de glicolato de almidón sódico en un granulador de alto corte,
 - 40 c. pulverizar la solución de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol en la mezcla en polvo combinada de dihidrato de fosfato de calcio dibásico, glicolato de almidón sódico y celulosa microcristalina,
 - d. tamizar y secar los gránulos mojados y moler los gránulos secos,
 - e. Añadir dióxido de silicio coloidal y el resto del glicolato de almidón sódico y mezclarlos,
 - 45 f. Añadir estearato de magnesio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

- g. comprimir la mezcla combinada para formar comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.
23. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el tamiz tiene un tamaño de 0,50 mm, preferentemente de 0,25 mm.
- 5 24. Uso de la composición farmacéutica de monohidrato de diclorhidrato de pramipexol de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento del parkinsonismo o enfermedad de Parkinson y complicaciones o trastornos relacionados, esquizofrenia y síndrome de las piernas inquietas.