

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 214**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05763065 .9**

96 Fecha de presentación: **25.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1789021**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Formulación en comprimidos de liberación extendida que contiene pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:
13.08.2004 EP 04019248

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:
**FRIEDL, Thomas y
EISENREICH, Wolfram**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 214 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

Formulación en comprimidos de liberación extendida que contiene pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a una formulación en comprimidos de liberación extendida que contiene pramipexol o su sal farmacéuticamente aceptable, a un método para su fabricación y a su uso.

10

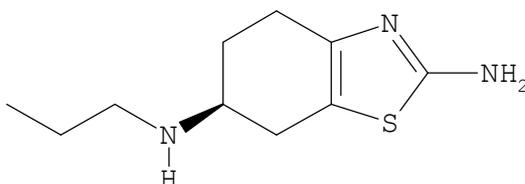
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El pramipexol es un agonista del receptor de dopamina D2 conocido. Es estructuralmente diferente de los fármacos derivados del cornezuelo del centeno, por ejemplo, bromocriptina o pergolida. También es exclusivo desde el punto de vista farmacológico, porque es un agonista completo y tiene selectividad de receptor por la familia dopamina D2 de receptores de dopamina.

15

El pramipexol se indica químicamente como (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol, y tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{17}N_3S$ y una masa molecular relativa de 211,33. La fórmula química es la siguiente:

20



La forma salina que se utiliza habitualmente es el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato (fórmula molecular $C_{10}H_{21}Cl_2N_3OS$; masa molecular relativa 302,27). El dihidrocloruro de pramipexol monohidrato es un polvo cristalino insípido, de color blanco a blancuzco. Se funde en el intervalo de 296°C a 301°C, con descomposición. El pramipexol es un compuesto quiral con un centro quiral. El (S)-enantiómero puro se obtiene a partir del proceso sintético mediante recristalización quiral de uno de los intermedios durante la síntesis.

25

30

El dihidrocloruro de pramipexol monohidrato es un compuesto muy soluble. La solubilidad en agua es más de 20 mg/ml, y la solubilidad en un medio tampón es, en general, mayor que 10 mg/ml entre pH 2 y pH 7,4. El dihidrocloruro de pramipexol monohidrato no es higroscópico y tiene una naturaleza muy cristalina. Después de una trituración no cambia la modificación de los cristales (monohidrato). El pramipexol es muy estable en estado sólido, pero en disolución es sensible a la luz.

35

Los comprimidos de liberación inmediata ("immediate release", IR) de pramipexol se autorizaron, en primer lugar, en EE.UU. en 1997, seguido, en los años siguientes, de autorizaciones de comercialización en la Unión Europea (UE), Suiza, Canadá y Sudamérica, así como en países de la Europa del Este, Cercano Oriente y Asia.

40

En la UE y EE.UU., los comprimidos de pramipexol IR están indicados para el tratamiento de las señales y los síntomas de la enfermedad de Parkinson temprana o enfermedad de Parkinson avanzada, junto con levodopa. Los comprimidos IR deben tomarse 3 veces diarias.

45

Desde el punto de vista farmacocinético, los comprimidos de pramipexol IR se absorben rápida y completamente después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es mayor que 90%, y la máxima concentración plasmática se produce entre 1 a 3 horas. La ingestión de alimentos disminuye la velocidad de absorción, pero no el grado global de absorción. El pramipexol muestra una cinética lineal y una variación entre pacientes de los niveles plasmáticos relativamente baja. La semivida de eliminación ($t_{1/2}[h]$) varía de 8 horas en los jóvenes, a 12 horas en los mayores.

50

Como se conoce habitualmente, un(os) ingrediente(s) activo(s) de liberación modificada permite(n) simplificar el programa de administración del paciente, reduciendo la cantidad de tomas diarias recomendadas, mejora(n) el cumplimiento por parte del paciente, y atenúa(n) los acontecimientos adversos, por ejemplo, relacionados con unos elevados picos plasmáticos. Las preparaciones farmacéuticas de liberación modificada regulan la liberación del ingrediente o ingredientes activos incorporados a lo largo del tiempo, y comprenden formulaciones con una liberación controlada, prolongada, sostenida, retrasada, lenta o extendida, de modo que consiguen los objetivos terapéuticos o de comodidad que no ofrecen las formas de dosificación convencionales, como disoluciones o formas de dosificación de disolución inmediata.

55

60

La liberación modificada o extendida de un(os) ingrediente(s) activo(s) a partir de una preparación farmacéutica puede lograrse mediante la inmersión homogénea de dicho(s) ingrediente(s) activo(s) en una matriz hidrófila, que es una red soluble, parcialmente soluble o insoluble de polímeros hidrófilos viscosos, que se mantienen juntos mediante enredamientos físicos o químicos, mediante interacciones iónicas o cristalinas, mediante formación de complejos, mediante enlaces de hidrógeno o fuerzas de van der Waals. Dicha matriz hidrófila se hincha tras ponerse en contacto con el agua, creando, con ello, una capa gelificada protectora desde la cual el(los) ingrediente(s) activo(s) se libera(n) a lo largo del tiempo de forma lenta, gradual y continua, mediante difusión a través de la red polimérica, mediante erosión de la capa gelificada, mediante disolución del polímero, o mediante una combinación de dichos mecanismos de liberación.

Sin embargo, se ha demostrado difícil formular un comprimido que tenga una combinación adecuada de propiedades modificadas, de liberación extendida o sostenida, y de manipulación, en el que el fármaco tenga una solubilidad relativamente alta, como en el caso del hidrocloreto de pramipexol.

Existe una serie de enfoques, descritos en la técnica anterior, para proporcionar composiciones de comprimidos de liberación sostenida de pramipexol:

El documento WO 2004/010997 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de un comprimido que puede administrarse por vía oral, que comprende una sal soluble en agua de pramipexol, dispersa en una matriz que comprende un polímero hidrófilo y un almidón que tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente $0,15 \text{ kN cm}^{-2}$, preferiblemente al menos aproximadamente $0,175 \text{ kN cm}^{-2}$, y más preferiblemente al menos aproximadamente $0,2 \text{ kN cm}^{-2}$, en una fracción sólida representativa del comprimido. Su memoria descriptiva se concentra en proporcionar una composición con un rendimiento de dureza suficiente durante una operación de formación de comprimidos de alta velocidad, en particular para resistir la erosión durante la aplicación de una capa de revestimiento. Según una realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido que puede administrarse por vía oral, que tiene un núcleo que comprende dihidrocloreto de pramipexol monohidrato en una cantidad de aproximadamente 0,375, 0,75, 1,5, 3 ó 4,5 mg, disperso en una matriz que comprende (a) HPMC de tipo 2208 en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 50% en peso del comprimido, y (b) un almidón pregelatinizado que tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente $0,15 \text{ kN cm}^{-2}$ en una fracción sólida de 0,8, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 65% en peso del comprimido; estando dicho núcleo sustancialmente encerrado en un revestimiento que constituye de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% del peso del comprimido, comprendiendo dicho revestimiento un componente hidrófobo con una base de etilcelulosa o un componente insoluble en agua, y un componente formador de poros con una base de HPMC en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso del componente con una base de etilcelulosa.

Además, el documento WO 2004/010999 describe una composición farmacéutica que puede administrarse por vía oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, mostrando dicha composición al menos uno de (a) un perfil de liberación *in vitro* en el que, de media, no más de aproximadamente 20% del pramipexol se disuelve en las 2 horas después de colocar la composición en un ensayo de disolución convencional; y (b) un perfil de absorción del pramipexol *in vivo* después de la administración oral de una dosis individual a seres humanos adultos sanos, en el que el tiempo para alcanzar una media de 20% de absorción es mayor que aproximadamente 2 horas y/o el tiempo para alcanzar una media de 40% de absorción es mayor que aproximadamente 4 horas. Sin embargo, en el uso práctico, parece que cualquier formulación que tiene un perfil de liberación extendida o controlada diseñada para la aplicación una vez diaria cumpliría los anteriores requerimientos, para los cuales no existen unas indicaciones generales sobre la manera de ajustar dicho perfil.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición en comprimidos de liberación controlada de pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, que sea adecuada para una administración oral una vez diaria. Otro objeto es proporcionar una composición en comprimidos que comprende pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, que proporcione un efecto terapéutico a lo largo del día, y que permita a los pacientes tratar sus síntomas con una dosis individual diaria, lo cual hace posible ajustar el perfil de liberación del ingrediente activo según un perfil de liberación seleccionado, dependiente o independiente de los valores de pH. Además, se proporciona un método para fabricar la formación en comprimidos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De forma sorprendente, se ha descubierto que el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse en formulaciones, como comprimidos de liberación extendida (o lenta) una vez diaria, y dos principios de formulación alternativos permiten diferentes tipos de velocidad de liberación, dependientes o independientes del valor de pH.

Una realización de la presente invención se refiere a una formulación en comprimidos de liberación extendida que comprende pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, en una matriz, comprendiendo la matriz al menos dos polímeros que se hinchan en agua, en la que uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado, y en la que otro de dichos polímeros es un polímero aniónico.

5

La formulación en comprimidos de liberación extendida comprende, además, un polímero que se hincha en agua, que es almidón no pregelatinizado o un polímero aniónico y que se selecciona preferiblemente de hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

10

Preferiblemente, la invención se refiere a una formulación en comprimidos de liberación extendida, en la que el polímero aniónico se selecciona del grupo de polímeros del ácido acrílico opcionalmente reticulados, polímeros del ácido metacrílico, alginatos y carboximetilcelulosa.

15

También se prefiere una formulación en comprimidos de liberación extendida, en la que el polímero aniónico es un polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado, y en la que el contenido del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es desde aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 25% en peso, y preferiblemente desde aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 15% en peso, y preferiblemente desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso.

20

Se prefiere particularmente una formulación en comprimidos de liberación extendida, en la que el polímero que se hincha en agua, que no es almidón pregelatinizado ni un polímero aniónico es hidroxipropilmetilcelulosa, y en la que el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa en la matriz es de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 75% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 65% en peso.

25

Se prefiere particularmente una formulación en comprimidos de liberación extendida, en la que la matriz comprende aproximadamente:

30

- | | |
|---|---------------------|
| (a) pramipexol, o su sal | 0,05% a 5% en peso |
| (b) polímero(s) que se hincha(n) en agua aniónico(s) | 0,25% a 25% en peso |
| (c) polímero(s) que se hincha(n) en agua distintos de (b) | 10% a 75% en peso |
| (d) otros excipientes | hasta 100% en peso |

35

Una realización de la presente invención se refiere a una formulación en comprimidos de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, en una matriz que comprende

40

al menos un almidón pregelatinizado en calidad de polímero que se hincha en agua, un polímero aniónico que se hincha en agua, preferiblemente un polimerizado de ácido acrílico y, opcionalmente, excipientes, proporcionando el comprimido resultante una característica de liberación dependiente del pH con una característica de liberación más rápida en el intervalo de pH < 4,5, y una característica de liberación más lenta y además independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.

45

Las formulaciones de liberación extendida según la presente invención previstas para la administración oral permiten seleccionar y estimar la característica de liberación *in vitro* y la programación de una formulación que sean más adecuadas para lograr los perfiles plasmáticos *in vivo* deseados, preferiblemente con una aplicación una vez diaria. Por tanto, se han desarrollado dos principios de formulación diferentes para un comprimido de matriz de dosis individual, es decir, se proporcionan dos principios de formulación que tienen diferentes tipos de velocidad de liberación y se encuentra disponible una diferente dependencia del pH. Estas formulaciones alternativas son beneficiosas para los pacientes, puesto que la administración del fármaco de liberación extendida permitirá a los pacientes tratar sus síntomas con una dosis individual diaria, aumentando, con ello, la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente.

50

55

La expresión "característica de liberación *in vitro*", tal como se utilizó antes en la presente o se utilizará en la presente posteriormente, se dirige a una característica de liberación como la obtenida en un tipo de medio líquido que se emplea normalmente para los experimentos *in vitro*, en los que puede producirse la liberación del ingrediente activo a partir de una formulación de liberación extendida, es decir, por ejemplo, en un medio de disolución *in vitro*, pero también en fluidos corporales o fluidos corporales simulados, más en concreto en los fluidos gastrointestinales.

60

En el marco de la presente invención, el término liberación "extendida" debe entenderse por contraste con una liberación inmediata, el ingrediente activo se libera de modo gradual y continuo a lo largo del tiempo, a veces más lenta o rápidamente, dependiente o independientemente del valor de pH. En concreto, el término indica que la formulación no libera la dosis completa del ingrediente activo inmediatamente después de la dosificación oral, y que la formulación permite una reducción en la frecuencia de la dosificación, permitiendo la definición de liberación extendida, que es intercambiable con la liberación lenta. Una forma de dosificación de liberación lenta o extendida, que se utiliza como sinónimo de acción prolongada, liberación sostenida o liberación modificada, es una forma de dosificación que permite una reducción en la frecuencia de

65

dosificación, o un aumento significativo del cumplimiento por parte del paciente o actuación terapéutica, cuando se compara con el que presenta una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una disolución o una forma de dosificación sólida convencional de liberación inmediata del fármaco).

- 5 Una característica de liberación que es independiente del pH indica que la característica de liberación es virtualmente la misma en diferentes medios de pH.

Según la enseñanza de la presente invención, se proporcionan dos tipos de formulaciones en comprimidos de liberación extendida con diferentes perfiles de liberación *in vitro*.

10

Para los comprimidos de liberación extendida de la presente invención es pertinente una matriz de polímeros que se hinchan y que pueden erosionarse parcialmente, que siguen una característica de liberación *in vitro* basada en la raíz cuadrada del tiempo a exponencial. Algunas realizaciones de la formulación pueden ser (ligeramente) más rápidas en jugo gástrico simulado, que tiene un pH < 4,5, pero es independiente del valor de pH en el intervalo de 4,5 a 7,5. Una liberación más rápida en jugo gástrico simulado, frente a una liberación más lenta en el fluido intestinal, puede resultar ventajosa en los casos en los que se desea un efecto de dosis de carga a partir de la forma de dosificación, mientras que un perfil de liberación muy independiente del pH puede resultar ventajoso para reducir el riesgo de los efectos de la comida y la descarga de la dosis.

20

El polímero que se hincha en agua presente en la formulación de comprimido de la presente invención representa al menos un almidón pregelatinizado como un polímero que se hincha en agua hidrófilo que constituye la matriz de liberación extendida que libera lentamente el pramipexol, o su sal, como ingrediente activo. El polímero se hincha tras ponerse en contacto con un fluido acuoso después de la administración, dando como resultado una capa gelificada viscosa, que regula la liberación del fármaco.

25

Ejemplos de polímeros presentes en la formulación de la invención, además del almidón pregelatinizado, son polímeros que se hinchan en agua sustancialmente neutros o polímeros que se hinchan en agua aniónicos.

La expresión "polímeros que se hinchan en agua sustancialmente neutros" de la presente invención comprende alquilcelulosas, como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas, por ejemplo hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquilalquilcelulosas, como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; ésteres de carboxialquilcelulosa; otros di-, oligo- y polisacáridos naturales, semisintéticos o sintéticos, como galactomananos, tragacanto, agar, goma de guar y polifruktanos; copolímeros de metacrilato; poli(alcohol vinílico); polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo; combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona; poli(óxidos de alqueno), como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, preferiblemente derivados de éter de celulosa, como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y se prefiere más la hidroxipropilmetilcelulosa.

30

35

La expresión "polímero que se hincha en agua aniónico" de la presente invención comprende polimerizados del ácido acrílico, copolímeros del ácido metacrílico, alginatos, carragenanos, goma arábiga, goma de xantano, carmelosa sodio y carmelosa calcio, preferiblemente polimerizados del ácido acrílico.

40

En el mercado se encuentran disponibles diferentes grados de viscosidad de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que se emplea preferiblemente en la presente invención tiene un grado de viscosidad que varía de aproximadamente 3.500 mPa.s a aproximadamente 100.000 mPa.s, en particular varía de aproximadamente 4.000 mPa.s a aproximadamente 20.000 mPa.s y, más en concreto, un grado de viscosidad de aproximadamente 6.500 mPa.s a aproximadamente 15.000 mPa.s (una viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2% a 20°C), por ejemplo, hipromelosa 2208 ó 2206 (DOW, Amberes, Bélgica). La HPMC de tipo 2208 contiene 19-24% en peso de sustituyentes metoxi y 4-12% en peso de sustituyentes hidroxipropoxi.

50

Se prefiere una hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad mayor que 1.500 mPa.s (una viscosidad aparente de una disolución acuosa al 1% a 20°C), en particular una hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3000 mPa.s, preferiblemente de 4000 a 6500 mPa.s (disoluciones acuosas al 2%), por ejemplo, la serie Klucel, como Klucel M (Hercules, Wilmington, EE.UU.).

55

Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que existen tres mecanismos principales mediante los cuales el pramipexol, o su sal, puede ser liberado a partir de la matriz hidrófila: disolución, erosión y difusión. El pramipexol, o su sal, se liberará mediante el mecanismo de disolución cuando esté disperso de modo homogéneo en la red de una matriz de un polímero soluble. La red se disolverá de modo gradual en el tracto gastrointestinal, liberando, con ello, su carga de modo gradual. El polímero de la matriz también puede erosionarse de modo gradual de la superficie de la matriz, liberando, de manera similar, el pramipexol, o su sal, a lo largo del tiempo. Cuando el pramipexol se procesa en una matriz formada por un polímero insoluble, se liberará mediante disolución: los fluidos gastrointestinales penetran en la matriz esponjosa insoluble y vuelven a difundirse hacia fuera cargados con el fármaco.

60

65

Por tanto, los polímeros que se hinchan en agua que constituyen la matriz, principalmente proporcionan el perfil de liberación farmacocinética controlada de la preparación. Dependiendo de la cantidad de polímero(s) que se hincha(n) en agua procesada en la preparación, el perfil de liberación puede ajustarse, es decir, una mayor cantidad de polímero que se hincha conduce a un efecto de liberación sostenida más pronunciado, y viceversa. Preferiblemente, la cantidad de polímero que se hincha en agua en la presente formulación varía de aproximadamente 30 a aproximadamente 99% en peso.

Además, cuando se utiliza una combinación de polímeros, la proporción de dichos polímeros también influye en el perfil de liberación de la preparación. Una combinación de diferentes polímeros ofrece la posibilidad de combinar mecanismos diferentes mediante los cuales el pramipexol se libera de la matriz. Esta combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinético de la preparación a voluntad. Por ejemplo, cuando se utiliza uno o más polímeros que se hinchan en agua, en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, el porcentaje en peso de hidroxipropilmetilcelulosa varía preferiblemente de 25 a aproximadamente 62%; el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa varía preferiblemente entre 0% y aproximadamente 16%.

La liberación del pramipexol, o su sal, a partir de una matriz que contiene hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa se produce mediante un conjunto combinado de mecanismos de liberación. Debido a la mayor solubilidad de la hidroxipropilmetilcelulosa, comparada con la hidroxipropilcelulosa, la primera se disolverá y erosionará gradualmente de la matriz, mientras que la última actuará más como un formador de matriz esponjosa, que libera el ingrediente activo principalmente mediante difusión.

Además del pramipexol, o su sal, y el(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua, la formulación de la presente invención también puede comprender opcionalmente otros excipientes, es decir, agentes de formulación farmacéuticamente aceptables, para estimular la fabricación, compresibilidad, aspecto y sabor de la preparación. Estos agentes de formulación comprenden, por ejemplo, diluyentes o cargas, deslizantes, agentes ligantes, agentes granulantes, agentes antiapelmazamiento, lubricantes, aromas, tintes y conservantes. También pueden incluirse otros excipientes convencionales conocidos en la técnica.

La carga puede seleccionarse de cargas solubles, por ejemplo sacarosa, lactosa, en particular lactosa monohidrato, trehalosa, maltosa, manitol, sorbitol, insulina, y de cargas insolubles, por ejemplo fosfato dicálcico o tricálcico, talco. Pueden utilizarse diferentes calidades de lactosa. Un tipo de lactosa que se utiliza preferiblemente en la presente invención es la lactosa monohidrato de malla 200 (DMV, Veghel, Países Bajos). Otra lactosa monohidrato, la lactosa monohidrato de tipo DCL 11 (DMV, Veghel, Países Bajos), también puede utilizarse preferiblemente. La notación DCL se refiere a "Direct Compression Lactose" (lactosa de compresión directa). El número 11 es un número de referencia del fabricante. En el caso de un ingrediente activo soluble en agua, como el descrito en esta invención, más preferiblemente cargas insolubles en agua, como almidón y derivados de almidón, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico dihidrato y fosfato de calcio dibásico anhidro, pueden utilizarse además o en lugar de cargas solubles en agua. El porcentaje en peso total de la carga varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso.

Puede utilizarse un deslizante para mejorar las propiedades de flujo del polvo antes y durante la formación de los comprimidos, y para reducir la formación de apelmazamientos. Deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, talco, fosfato de calcio tribásico y similares. El dióxido de silicio coloidal se incluye preferiblemente como un deslizante en una cantidad hasta aproximadamente 2%, preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,8% en peso del comprimido.

Puede utilizarse un lubricante para potenciar la liberación de un comprimido del aparato en el que se forma, por ejemplo, evitando la adherencia al punzón superior ("expulsión") o al punzón inferior ("adhesividad"). Lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de canola, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, aceite mineral, poloxámero, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc y similares. En una realización se incluye el estearato de magnesio como lubricante en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1% en peso del comprimido.

Entre los agentes de formulación opcionales que también pueden estar comprendidos en la formulación de matriz pueden mencionarse agentes como polividona; copovidona; almidón; goma arábiga; gelatina; derivados de algas, por ejemplo, ácido alginico, alginato de sodio y calcio; celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, que tienen propiedades de unión y granulación en seco o en húmedo útiles; y antiadherentes como el talco y el estearato de magnesio.

- La cantidad de almidón pregelatinizado se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10 a 75%, se prefiere particularmente de 25 a 65%, y lo más preferido de 45 a 55% en peso. La cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10 a 75%, se prefiere particularmente de 25 a 65%, y lo más preferido de 35 a 55% en peso. La cantidad de otros excipientes se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0 a 30%, se prefiere particularmente de 0,5 a 20%, y lo más preferido de 1 a 10% en peso. Carboximetilcelulosa de sodio puede estar adicionalmente presente preferiblemente en el intervalo de 5 a 50, se prefiere particularmente de 10 a 40, y lo más preferido de 15 a 30% en peso.
- La expresión “consiste esencialmente” se entiende en el sentido de que no excluye, en principio, la presencia, además de los componentes obligatorios mencionados, de otros componentes, y esta presencia no afecta a la naturaleza esencial de la formulación.
- Mediante la invención se puede proporcionar un perfil de liberación dependiente del pH, pudiendo la liberación del pramipexol, o su sal, del comprimido y, después, la absorción hacia la corriente sanguínea, variar durante el paso de la forma de dosificación a lo largo del tracto gastrointestinal. Por tanto, se proporciona una característica de liberación dependiente del pH, en la que la característica de liberación, en el intervalo de $\text{pH} < 4,5$, es más rápida, y otra característica más lenta y además independiente del pH en el intervalo de $4,5 \leq \text{pH} \leq 7,5$.
- Además, un polímero que se hincha en agua aniónico, preferiblemente un polimerizado del ácido acrílico, está obligatoriamente presente en la formulación, que se selecciona preferiblemente de la serie de carbómeros o carbopol[®], conocidos polimerizados del ácido acrílico que tienen altos pesos moleculares. Se prefieren particularmente, por ejemplo, el carbómero 941 (carbopol[®] 71 G, carbopol[®] 971) y el carbómero 934 (carbopol[®] 974). El polimerizado de ácido acrílico está presente preferiblemente en el intervalo de 0,25 a 25% en peso, se prefiere particularmente de 0,5 a 15% en peso, y lo más preferido de 1 a 10% en peso. La dependencia del pH de la formulación b) es el resultado de la presencia de un polimerizado del ácido acrílico, que se pretende que se hinche en su grado mayor en el intervalo de pH ácido por encima de pH 4,5, y en el intervalo de pH alcalino.
- Una mayor cantidad de ácido acrílico conduce a una disminución de la velocidad de liberación. Por tanto, el ajuste de la cantidad de polimerizado de ácido acrílico hace posible ajustar aún más los perfiles de disolución como se desee. Para ajustar la cantidad de polimerizado del ácido acrílico al intervalo preferido de 0,25 a 25 % en peso, se consigue la ventaja adicional de que los perfiles de disolución deseados pueden ajustarse, mantenidos respectivamente, para una diversidad de formulaciones compuestas de diferentes cantidades y/o tipos de agentes formadores de gel, polímeros que se hinchan en agua, cargas y ligantes secos.
- Según una realización preferida de la presente invención, la matriz de la formulación en comprimidos de liberación extendida comprende o consiste esencialmente en almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, polimerizado del ácido acrílico, y otros excipientes. La cantidad de almidón pregelatinizado se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10 a 75%, se prefiere particularmente de 25 a 65%, y lo más preferido de 45 a 55% en peso. La cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10 a 75, se prefiere particularmente de 25 a 65, y lo más preferido de 35 a 55 en peso. La cantidad de polimerizado del ácido acrílico es, preferiblemente, como se mencionó anteriormente. La cantidad de excipientes se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0 a 30, se prefiere particularmente de 0,5 a 20, y lo más preferido de 1 a 10% en peso. Opcionalmente, puede estar presente también carboximetilcelulosa sodio, preferiblemente en el intervalo de 5 a 50, se prefiere particularmente de 10 a 40, y lo más preferido de 15 a 30% en peso.
- Como ingrediente activo, el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede estar presente en la formulación de acuerdo con la presente invención en cualquier cantidad adecuada para el tratamiento deseado de un paciente. Una sal preferida del pramipexol es la sal dihidrocloruro, más preferiblemente en forma del monohidrato. Cantidades habituales son de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg de sal de pramipexol. Según una realización particularmente preferida, se utilizan, por ejemplo, 0,750 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, que corresponde a 0,524 mg de base anhidra, en la formulación para comprimidos de liberación extendida según la presente invención. Sin embargo, puede utilizarse cualquier otra cantidad de ingrediente activo adecuada para el tratamiento, con la condición de que la cantidad de pramipexol o sal sea suficiente para proporcionar una dosis diaria de un comprimido a una pequeña pluralidad, por ejemplo, de uno a aproximadamente 4 comprimidos para administrarse de una vez. Preferiblemente, la dosis diaria completa se administra en un único comprimido. Una cantidad de sal de pramipexol, expresada como equivalente de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por comprimido, o aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% en peso de la composición será adecuada en general. Preferiblemente una cantidad de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mg, más preferiblemente una cantidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg por comprimido está presente. Las cantidades de dosificación específicas por comprimido incluyen, por

ejemplo, 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 y 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según el trastorno que se está tratando, la gravedad de dicho trastorno, y el paciente que se esté tratando.

5 Una formulación en comprimidos de liberación extendida según la presente invención tiene, preferiblemente, la siguiente composición:

10	pramipexol, o su sal	0,05 a 5% en peso
	almidón pregelatinizado	10 a 75% en peso
	otr(s) polímero(s) que se hincha(n) en agua	10 a 75% en peso
	polimerizado de ácido acrílico	0 a 25% en peso
	excipiente(s) opcional(es)	hasta 100% en peso.

15 Por tanto, una formulación en comprimidos de liberación extendida de la presente invención particularmente preferida consiste en

0,1 a 2% en peso de pramipexol o su sal;
 25 a 65% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
 0 a 40% en peso de carboximetilcelulosa;
 25 a 75% en peso de almidón pregelatinizado;
 20 0 a 15% en peso de polimerizado del ácido acrílico, preferiblemente carbómero 941;
 0,5 a 50% en peso de excipientes adicionales, seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, manitol, celulosa microcristalina, fosfato de calcio anhidro dibásico, hidroxipropilcelulosa, povidona, copovidona, talco, macrogoles, dodecilsulfato de sodio, óxidos de hierro y dióxido de titanio.

25 Para poner en práctica la presente invención no se requiere un almidón con una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 0,15 kN cm⁻² en una fracción sólida representativa del comprimido, según se reivindica en el documento WO 2004/010997.

30 Se prefiere particularmente que no haya revestimiento presente sobre la formulación en comprimidos según la presente invención. Sin embargo, el comprimido de liberación extendida de la invención puede comprender un revestimiento no funcional. Un revestimiento no funcional puede comprender un componente de polímero, por ejemplo HPMC, opcionalmente con otros ingredientes, por ejemplo, uno o más plastificantes, colorantes, etc. La expresión "no funcional" en el presente contexto significa que no tiene un efecto sustancial sobre las propiedades de liberación del comprimido, y el revestimiento tiene otro propósito útil. Por ejemplo, este revestimiento puede impartir un aspecto distintivo al comprimido, proporcionar protección contra los roces durante el envasado y transporte, mejorar la facilidad del tragado y/o tener otros beneficios. Debe aplicarse un revestimiento no funcional en una cantidad suficiente para proporcionar una cobertura completa del comprimido. De forma típica, una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de forma más típica una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en peso del comprimido, como un todo, resulta adecuada.

45 Los comprimidos de la presente invención pueden ser de cualquier tamaño y forma adecuados, por ejemplo redondos, ovales, poligonales o en forma de almohada, y, opcionalmente, tener marcas no funcionales sobre la superficie. Según la presente invención, se prefiere que los comprimidos de liberación extendida sean blancos a blancuzcos, y de forma oval o redonda, biconvexa.

50 Los comprimidos de la invención pueden envasarse en un envase, acompañados de un inserto del envase que proporciona información pertinente como, por ejemplo, información sobre la dosificación y la administración, contraindicaciones, precauciones, interacciones del fármaco y reacciones adversas.

55 La presente invención se dirige, además, al uso de la formulación en comprimidos de liberación extendida según la presente invención, para preparar una composición médica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y las complicaciones o trastornos asociados con ella.

Además, la presente invención se dirige, preferiblemente, a un método para fabricar las formulaciones de comprimidos de liberación extendida mediante un proceso de compresión directa, que comprende las etapas de

60 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su premezcla con una porción de polímero(s) que se hincha(n) en agua y/u otro(s) excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

65 (2) premezclar la trituración del ingrediente activo de la etapa (1), la porción principal del(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;

(3) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;

5 (4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y

(5) formar comprimidos de la mezcla final mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

10 Por tanto, los comprimidos se fabrican a través de un proceso de compresión directa que se aplica a ambos tipos de comprimidos de matriz de liberación extendida de pramipexol. Para lograr una uniformidad de contenido adecuada en esta formulación de baja carga de fármaco, el ingrediente activo preferiblemente se tritura con husillos. Preferiblemente la distribución del tamaño de partícula de la sustancia fármaco triturada con husillos, según se determina mediante difractometría por láser utilizando un sistema dispensador seco,
15 se caracteriza porque una fracción de partículas de 90 % (en v/v) es menor que 100 µm, más preferiblemente una fracción de partículas de 90 % (en v/v) es menor que 75 µm en diámetro.

También pueden aplicarse otros procesos para la fabricación de comprimidos de liberación extendida de pramipexol, como la granulación en húmedo convencional y la compactación con rodillos. En el caso de la granulación en húmedo, el pramipexol se granula, preferiblemente, con cargas adecuadas como, por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato o fosfato de calcio dibásico anhidro, y agente ligante en húmedo como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, copovidona y pasta de almidón, conduciendo a un concentrado de ingrediente activo, que después de secar y tamizar en seco, se mezcla con la fracción principal de excipientes formadores de gel, como todos los principios retardadores descritos anteriormente.
20
25

En el caso de la compactación con rodillos o, en otras palabras, granulación en seco, una premezcla de pramipexol con parte de los excipientes utilizados en el proceso de compresión directa, o la mezcla completa que contiene todos los excipientes, se procesa a través de un compactador de rodillos convencional para formar cintas, que después se tamizan para formar gránulos que se mezclan, por último, con otros excipientes, como deslizantes, lubricantes y antiadherentes.
30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra una realización preferida del proceso de fabricación por compresión directa según la presente invención;

la figura 2 es una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de una formulación en comprimidos de matriz según la presente invención, que contiene 4% en peso de carbopol[®] en 3 medios de pH diferentes; y
40

la figura 3 es una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de 3 formulaciones en comprimidos de matriz según la presente invención, que contienen 0%, 1% y 4% en peso de carbopol[®], respectivamente.

45 La figura 1 ilustra una realización preferida del proceso de fabricación haciendo referencia a un diagrama de flujo, en el que se muestra, en forma de ejemplo, la fabricación de los comprimidos de liberación extendida de los Ejemplos 1 y 2. La figura 1 muestra las etapas del proceso detalladas y los controles dentro del proceso realizados.

50 La etapa (1) del proceso está dirigida a la trituración de ingrediente activo, es decir, en el presente caso, una sal de pramipexol, el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de calidad triturada con husillos, se premezcla con una porción del polímero, en este caso hidroxipropilmetilcelulosa, en un mezclador que se conoce habitualmente. En el diagrama de flujo se utiliza un mezclador de caída libre Turbula. El tiempo de mezclado es de varios minutos, en el presente caso preferiblemente 10 min.

55 En la etapa (2) del proceso según el diagrama de flujo, se realiza una premezcla, en la que la trituración del ingrediente activo y la porción principal de(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y excipientes se premezclan durante varios minutos para obtener una premezcla. En el presente caso, la porción principal de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), almidón de maíz, carbómero 941 y dióxido de silicio coloidal se premezclan durante 5 min en el mezclador Turbula mencionado anteriormente.
60

Según la siguiente etapa (3) del proceso, puede realizarse, opcionalmente, un tamizado en seco. La premezcla puede tamizarse a mano a través de un tamiz, por ejemplo un tamiz de tamaño de malla de 0,8 mm, para segregar las partículas cohesivas y para mejorar la uniformidad del contenido.

65 En la posterior etapa (4) del proceso, la etapa de mezcla principal se realiza de modo que los componentes se mezclan durante varios minutos, preferiblemente 5 min, en el mezclador Turbula después del tamizado.

Pueden añadirse opcionalmente otros excipientes en este momento, y en el diagrama de flujo el componente de estearato de magnesio se añade a la mezcla principal, y se continúa mezclando durante varios minutos, por ejemplo 3 min, en el mezclador Turbula (mezclado final) para obtener la mezcla final.

5 El proceso de la etapa (5) del proceso, según la presente invención, es la formación de comprimidos. La mezcla final se comprime en una prensa para comprimidos adecuada para producir, por ejemplo, comprimidos de matriz de forma oblonga (comprimidos ER = comprimidos de liberación extendida, "extended release tablets"). Para controlar y mantener la calidad requerida, los comprimidos de matriz obtenidos se someten a los siguientes controles dentro del proceso: masa del comprimido, dureza, altura del comprimido y friabilidad.

10 Los comprimidos de liberación extendida de pramipexol de la presente invención obtenidos pueden entonces introducirse, por ejemplo, en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). Las botellas se cierran herméticamente con tapones de rosca y se etiquetan de forma apropiada, realizándose todas las actividades de envasado y etiquetado según el reglamento de cGMP. Como alternativa, puede utilizarse un envase de tipo blíster, por ejemplo, utilizando blísteres de aluminio/lámina de aluminio.

15 La figura 2 representa una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de una formulación en comprimidos de matriz según la presente invención. El comprimido de matriz contiene 4% en peso de carbopol®, y su composición detallada se indica en el Ejemplo 2. Se muestran las características de liberación del comprimido de matriz en 3 medios de pH diferentes, es decir, en tampón fosfato 0,05 M, pH = 6,8, n = x, en jugo gástrico simulado, pH = 1,2, n = x, y en tampón McIlvaine, pH = 4,5, n = x (x...representa el número de unidades ensayadas). El valor del porcentaje del ingrediente activo liberado se representa gráficamente frente al tiempo (horas).

20 La figura 3 representa una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de tres formulaciones en comprimidos de matriz según la presente invención. Los comprimidos de matriz no contienen carbopol®, o contienen carbopol® al 1% o al 4% en peso, respectivamente, y sus composiciones detalladas se indican en los Ejemplos 1, 2 y 4. El medio es un tampón fosfato 0,05 M, pH = 6,8. El valor del porcentaje del ingrediente activo liberado se representa gráficamente frente al tiempo (horas).

25 Las figuras 2 y 3 muestran una característica de liberación *in vitro* independiente del pH en el intervalo de pH 1 a 7,5 en el caso de que carbopol® no esté presente, y una característica de liberación dependiente del pH, en la que la característica de liberación en el intervalo de pH < 4,5 es más rápida en el caso de que carbopol® esté presente. Un aumento en la cantidad de carbopol® conduce a una disminución de la velocidad de liberación.

30 Las ventajas de la presente invención son múltiples: Según la presente invención, se encuentran disponibles comprimidos de liberación extendida que contienen pramipexol o su sal que muestran diferentes perfiles de liberación *in vitro*. Es posible seleccionar una característica de liberación adaptada a las necesidades, síntomas y cuadro clínico del paciente observados.

35 La indicación principal del pramipexol, la enfermedad de Parkinson, es una afección que se va haciendo más prevalente según avanza la edad y, a menudo, viene acompañada de un declive en la memoria. Por tanto, los comprimidos de matriz según la presente invención que proporcionan una liberación extendida o lenta de pramipexol, o su sal, permiten simplificar el programa de administración del paciente reduciendo la cantidad de tomas diarias recomendadas y mejora el cumplimiento por parte del paciente, particularmente importante para los pacientes ancianos. La formulación en comprimidos de liberación extendida de la invención proporciona una dosis diaria que se administra, preferiblemente, de una vez.

40 Además, los comprimidos de la presente invención pueden fabricarse a través de un proceso de compresión directa, de granulación en húmedo o en seco que se aplica a ambos tipos de comprimidos de matriz de liberación extendida.

45 La invención descrita se ilustra con los Ejemplos que aparecen a continuación, de los que pueden extraerse diversas otras realizaciones y que serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la presente memoria descriptiva.

Ejemplos

50 Según la presente invención se fabrican comprimidos de liberación extendida de pramipexol. Los comprimidos de los Ejemplos son comprimidos blancos a blancuzcos, tienen una forma oblonga biconvexa y unas dimensiones de 14 x 6,8 mm. Se pretende que los comprimidos se administren por vía oral, y no deben dividirse por la mitad. Los comprimidos de pramipexol de los ejemplos contienen 0,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, que corresponden a 0,524 mg de la base libre anhidra de pramipexol.

EJEMPLO 1

En la TABLA 1 se muestra una realización de la composición cualitativa y cuantitativa de comprimidos de liberación extendida de pramipexol según la presente invención.

5

TABLA 1: Composición cualitativa y cuantitativa de un comprimido de liberación extendida de pramipexol

Ingrediente	mg per 0,75 mg de compri-mido	Función	Referencia a los patrones
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	0,750	Ingrediente activo	Patrón de la empresa
Hipromelosa 2208 (Methocel K 15 M)	157,500	Agente de hinchamiento	Ph.Eur. / USP
Almidón pregelatinizado (almidón 1500)	185,100	Carga	Ph.Eur. / NF
Carbómero 941 (Carbopol® 71 G)	3,500	Agente gelificante	Ph.Eur. / NF
Dióxido de silicio coloidal	1,400	Deslizante	Ph.Eur. / NF
Estearato de magnesio	1,750	Lubricante	Ph.Eur. / NF
Total	350,000		

10 **Ejemplo 2**

En la TABLA 2 se muestra otra realización de la composición cualitativa y cuantitativa de comprimidos de liberación extendida de pramipexol según la presente invención.

15 TABLA 2: Composición cualitativa y cuantitativa de un comprimido de liberación extendida de pramipexol

Ingrediente	mg per 0,75 mg de compri-mido	Función	Referencia a los patrones
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	0,750	Ingrediente activo	Patrón de la empresa
Hipromelosa 2208 (Methocel K 15 M)	157,500	Agente de hinchamiento	Ph.Eur. / USP
Almidón pregelatinizado (almidón 1500)	174,600	Carga	Ph.Eur. / NF
Carbómero 941 (Carbopol® 71 G)	14,000	Agente gelificante	Ph.Eur. / NF
Dióxido de silicio coloidal	1,400	Deslizante	Ph.Eur. / NF
Estearato de magnesio	1,750	Lubricante	Ph.Eur. / NF
Total	350,000		

EJEMPLO 3

20 La fórmula del lote de las dos formulaciones en comprimidos de pramipexol de los Ejemplos 1 y 2 aparece en la Tabla 3. El tamaño del lote de la mezcla final corresponde a un tamaño del lote de 2000 comprimidos.

Tabla 3: Composición por lote de comprimidos ER de pramipexol de 0,75 mg

Ingrediente	Gramos por lote Ejemplo 1	Gramos por lote Ejemplo 2
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	1,500	1,500
Hipromelosa 2208	315,000	315,000
Almidón pregelatinizado	370,200	349,200
Carbómero 941	7,000	28,000
Dióxido de silicio coloidal	2,800	2,800
Estearato de magnesio	3,500	3,500
Masa total	700,000	700,000

5 **Ejemplo Comparativo 4**

El siguiente Ejemplo Comparativo muestra una formulación en comprimidos de pramipexol que corresponde a una formulación que proporciona una característica de liberación independiente en el intervalo de pH de 1 a 7,5.

10

Tabla 4

Constituyentes	mg/ comprimido
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	0,750
Hipromelosa 2208 (Methocel K 100 M)	175,000
Almidón pregelatinizado	170,400
Dióxido de silicio coloidal	2,100
Estearato de magnesio	1,750
Peso total del comprimido de matriz	350,000

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una formulación en comprimidos de liberación extendida que comprende pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable en una matriz, comprendiendo la matriz polímeros que se hinchan en agua, en la que uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado, en la que otro de dichos polímeros es un polímero aniónico, y en la que la formulación en comprimidos de liberación extendida comprende, además, un polímero que se hincha en agua que no es almidón pregelatinizado ni un polímero aniónico.
- 10 2.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico se selecciona del grupo de polímeros del ácido acrílico opcionalmente reticulados, polímeros del ácido metacrílico, alginatos y carboximetilcelulosa.
- 15 3.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 2, en la que el polímero aniónico es un polímero del ácido acrílico reticulado, y en la que el contenido del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es desde 0,25% en peso a 25% en peso, y preferiblemente de 0,5% en peso a 15% en peso, y preferiblemente de 1% en peso a 10% en peso.
- 4.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polímero que se hincha en agua, que no es almidón pregelatinizado ni un polímero aniónico, se selecciona de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 5.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 4, en la que el polímero que se hincha en agua, que no es almidón pregelatinizado ni un polímero aniónico es hidroxipropilmetilcelulosa, y en la que el contenido de hidroxipropilmetilcelulosa en la matriz es de 10% en peso a 75% en peso, y preferiblemente de 25% en peso a aproximadamente 65% en peso.
- 6.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que la matriz comprende aproximadamente:
- 25
- | | | | |
|---|--------------------|-----|---------|
| (a) pramipexol, o su sal | 0,05 a | 5% | en peso |
| (b) polímero(s) que se hincha(n) en agua aniónico(s) | 0,25 a | 25% | en peso |
| (c) polímero(s) que se hincha(n) en agua distintos de (b) | 10 a | 75% | en peso |
| (d) otros excipientes | hasta 100% en peso | | |
- 30 7.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en el que la matriz comprende almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, polimerizado de ácido acrílico y excipientes, y el comprimido resultante proporciona una característica de liberación *in vitro* dependiente del pH con una característica de liberación más rápida en el intervalo de pH < 4,5, y una característica de liberación más lenta y además independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.
- 35 8.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1 ó 6 ó 7, en el que uno o más polímeros que se hinchan en agua se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y alginato sódico.
- 40 9.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 7 u 8, en la que la matriz comprende hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 10 a 75%, preferiblemente de 25 a 65% en peso, y la cantidad de excipientes oscila entre 25 y 90%, preferiblemente entre 35 y 75% en peso.
- 45 10.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que polímero aniónico es un polimerizado del ácido acrílico, que se selecciona de la serie de carbómeros o carbopol®.
- 50 11.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 10, en la que el polimerizado del ácido acrílico está presente en el intervalo de 0,25 a 25% en peso, preferiblemente de 0,5 a 15% en peso, lo más preferiblemente entre 1 y 10% en peso.
- 55 12.- La formulación en comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 10, en la que la cantidad contenida de pramipexol o su sal farmacéuticamente aceptable es suficiente para proporcionar una dosis diaria administrada de una vez.

ES 2 377 214 T3

13. Método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las reivindicaciones precedentes, mediante un proceso de compresión directa que comprende las etapas de
- 5 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su premezcla con una porción de polímeros que se hinchan en agua y/o excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
- 10 (2) premezclar la trituración del ingrediente activo de la etapa (1), la porción principal del(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;
- (3) opcionalmente, tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;
- 15 (4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y
- (5) formar comprimidos de la mezcla final mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.
- 20 14. Método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las reivindicaciones precedentes 1 a 12, mediante un proceso de granulación en húmedo que comprende las etapas de
- 25 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, mediante su mezcla con una porción de los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
- 30 (2) granular la trituración del ingrediente activo de la etapa (1) mediante la adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;
- (3) secar los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluido o en una estufa de secado;
- 35 (4) mezclar los gránulos secos de la etapa (3) con el(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipiente(s) en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) formar comprimidos de la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.
- 40 15. Método para fabricar la formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las reivindicaciones precedentes 1 a 12, mediante un proceso de granulación en seco que comprende las etapas de
- 45 (1) mezclar el ingrediente activo pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, con una porción de las cargas o todos los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
- 50 (2) compactar la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
- (3) reducir las cintas obtenidas durante la etapa (1) a pequeños gránulos mediante unas etapas de trituración o tamizado adecuadas;
- 55 (4) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (3) con el resto de los excipientes en un mezclador para obtener la mezcla final;
- (5) formar comprimidos de los gránulos de la etapa (3), o de la mezcla final de la etapa (4), mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.
- 60 16. Uso de una formulación en comprimidos de liberación extendida según una de las reivindicaciones precedentes 1 a 12, para preparar una composición médica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y las complicaciones o trastornos asociados con ella.

Figura 1

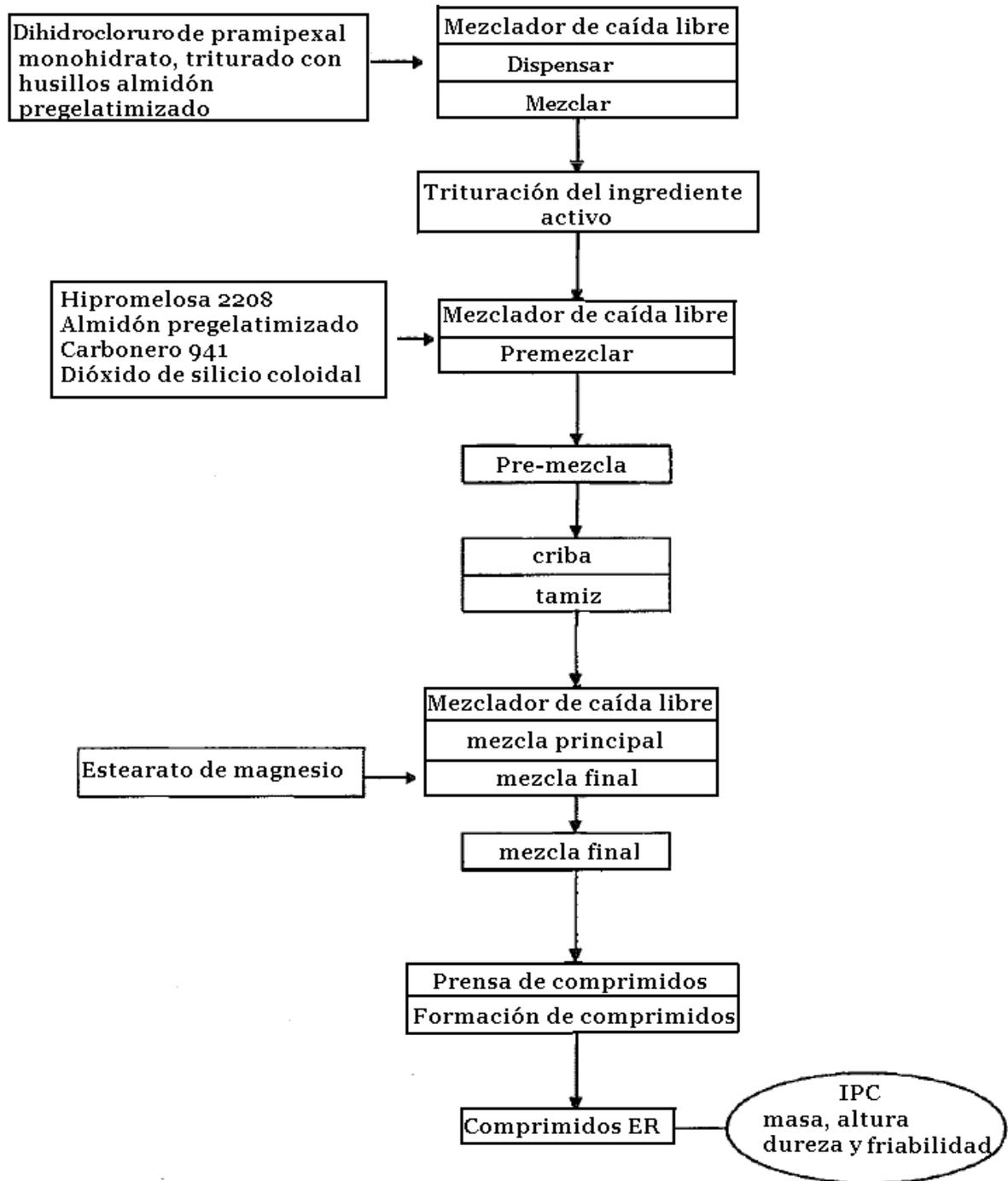


Figura 2

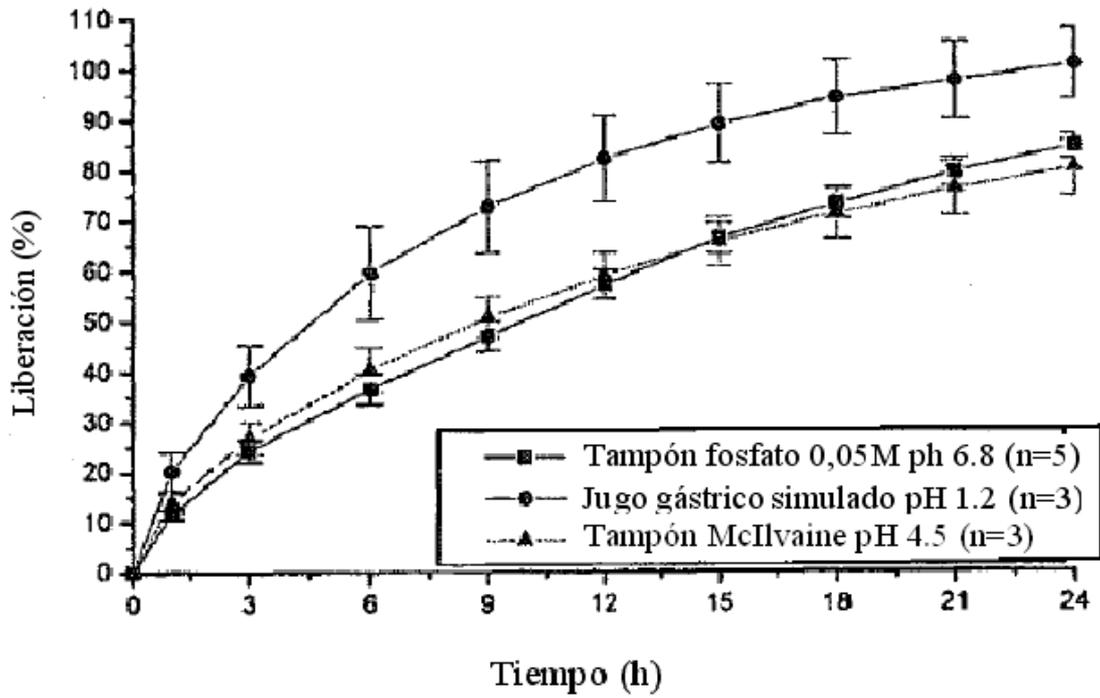


Figura 3

