

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 117**

51 Int. Cl.:
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07797504 .3**
96 Fecha de presentación: **16.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2026803**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Composiciones de R(+) y S(-) pramipexol y métodos de utilización de las mismas**

30 Prioridad:
16.05.2006 US 747320 P
14.12.2006 US 870009 P
14.03.2007 US 894799 P
14.03.2007 US 894829 P
14.03.2007 US 894835 P
10.04.2007 US 733642

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

73 Titular/es:
**KNOPP NEUROSCIENCES, INC.
2100 WHARTON STREET, SUITE 615
PITTSBURGH PA 15203, US**

72 Inventor/es:
**BOZIK, MICHAEL E.;
PETZINGER, THOMAS y
GRIBKOFF, VALENTÍN**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, ALBERTO

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).

ES 2 379 117 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones de R(+) y S(-) pramipexol y métodos de utilización de las mismas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional de Estados Unidos Serie No. 60/747.320 titulada "Tetrahidrobenzotiazoles y sus usos" presentada el 16 de mayo de 2006; la Solicitud provisional de Estados Unidos Serie No. 60/870.009 titulada "Composiciones y métodos de uso del R(+) pramipexol", presentada el 14 de diciembre de 2006; la Solicitud provisional de Estados Unidos Serie No. 60/894.799 titulada "Formulaciones de liberación modificada y métodos de uso del R(+) pramipexol" presentada el 14 de marzo de 2007; la Solicitud provisional de Estados Unidos Serie No. 60/894.829 titulada "Métodos de síntesis y purificación de R(+) y S(-) pramipexol" presentada el 14 de marzo de 2007; y la Solicitud provisional de Estados Unidos Serie No. 60/894.835 titulada "Composiciones y métodos de uso del R(+) pramipexol" presentada el 14 de marzo de 2007. Esta solicitud reivindica también el beneficio de la Solicitud provisional de Estados Unidos Serie No. 11/773.642 titulada "Composiciones y métodos de uso del R(+) pramipexol" presentada el 10 de abril de 2007.

Intereses del gobierno: No procede

- 15 **Partes para un acuerdo de investigación conjunta:** No procede

Incorporación como referencia, de material presentado en un disco compacto: No procede

Antecedentes

El documento WO 03/049705 describe composiciones que comprenden pramipexol y el uso de tales composiciones para tratar enfermedades neurodegenerativas tales como la esclerosis lateral amiotrófica (ALS)

- 20 **Breve resumen de la invención**

- Las realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas de multicomponentes que comprenden un primer componente y un segundo componente, en las que dicho primer componente comprende R(+) pramipexol y dicho segundo componente comprende S(-) pramipexol, como se define en la reivindicación 1. Tales composiciones farmacéuticas de multicomponentes pueden comprender formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación sostenida o una combinación de las mismas. Las composiciones farmacéuticas de multicomponentes comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol.

- Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden S(-) pramipexol y R(+) pramipexol en una matriz de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, el R(+) pramipexol puede estar en una primera matriz de liberación sostenida y el S(-) pramipexol puede estar en una segunda matriz de liberación sostenida. La composición farmacéutica de liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol.

- Otras realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas de multicomponentes para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como se define en la reivindicación 16. Las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad de S(-) pramipexol, incluyendo, por ejemplo, composiciones farmacéuticas de liberación sostenida. La cantidad de S(-) pramipexol es una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad de S(-) pramipexol es preferiblemente una cantidad sin efectos adversos observables.

Descripción de los dibujos: No procede

- 40 **Descripción detallada**

- Antes de describir las presentes composiciones, se debe entender que esta invención no se limita a los procedimientos, composiciones, o metodologías particulares descritos, ya que estos puede variar. Se debe entender también que la terminología usada en la descripción tiene el propósito de describir las versiones o realizaciones particulares solamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención que solamente estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

- Se debe observar también que como se usan en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el", "la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a una "sal" es una referencia a uno o más disolventes orgánicos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Como se usa en esta memoria, el término “aproximadamente” significa más/menos el 10 % del valor numérico del número con el que se usa. Por lo tanto, aproximadamente 50 % significa en el intervalo de 45 %-55 %. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen los mismos significados que son normalmente conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Como se usan en esta memoria, los términos “administración de” y/o “administrar” un compuesto, se entiende que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a un individuo que necesita tratamiento. Dentro del alcance del uso según la invención el pramipexol se puede administrar, por ejemplo, oralmente, transdérmicamente, intratecalmente, por inhalación o parenteralmente.

- 10 Como se usan en esta memoria, los términos “enantiómeros”, “estereoisómeros” “isómeros ópticos” se pueden usar de modo intercambiable, y se refieren a moléculas que contienen un centro asimétrico o quiral y que son imágenes en el espejo una de otra. Además, los términos “enantiómeros”, “estereoisómeros” o “isómeros ópticos” describen una molécula que, en una configuración dada, no puede ser superpuesta sobre su imagen en el espejo. Como se usa aquí, el término “ópticamente puro” o “enantioméricamente puro” puede indicar que el compuesto contiene al menos 99,5 % de un único isómero óptico. El término “enantioméricamente enriquecido” puede indicar que al menos 15 el 51 % del material es un único isómero óptico o enantiómero. El término “enriquecimiento enantiomérico” como se usa aquí se refiere a un aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Una mezcla “racémica” es una mezcla de cantidades iguales de enantiómeros R(+) y S(-) de una molécula quiral. A lo largo de esta invención, la palabra “pramipexol” se referirá a ambos el enantiómero R(+) y el enantiómero S(-) de pramipexol.

- 20 El término “composición farmacéutica” significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo, donde la composición se puede investigar con respecto a un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica conocerán y apreciarán los métodos apropiados para determinar si un ingrediente activo tiene el resultado eficaz deseado basado en las necesidades del técnico.

- 25 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa aquí se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de lo siguiente: (1) evitar la enfermedad; por ejemplo, evitar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno 30 (esto es, parar el desarrollo posterior de la patología y/o de la sintomatología), y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (esto es, invertir la patología y/o la sintomatología).

- 35 El término “dosis unitaria” como se usa aquí puede indicar una cantidad discreta de la composición terapéutica que comprende una cantidad predeterminada del compuesto activo. La cantidad del ingrediente activo en general es igual a la dosis del ingrediente activo que se puede administrar una vez al día, o que se puede administrar varias veces al día (por ejemplo, la dosis unitaria es una fracción de la dosis diaria deseada). La dosis unitaria también puede indicar la dosis total diaria, que puede ser administrada una vez al día o que puede ser administrada como una fracción conveniente de tal dosis (por ejemplo, la dosis unitaria es la dosis total diaria que se puede dar en incrementos fraccionados, tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de la dosis).

- 40 Una dosis de “nivel sin efectos adversos observables” (NOAEL por sus siglas inglesas, *no observable adverse effect level*) como se usa en esta memoria se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que no produce ningún incremento estadística o biológicamente significativo en la frecuencia o gravedad de los efectos adversos entre una población expuesta y su control apropiado; se pueden producir algunos efectos a este nivel, pero no se consideran como adversos, ni como precursores de efectos adversos. La población expuesta puede ser un sistema, animal, individuo o ser humano que está siendo tratado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Con respecto al S(-) pramipexol, son ejemplos de sucesos adversos, mareo, alucinación, náuseas, hipotensión, somnolencia, estreñimiento, dolor de cabeza, temblor, dolor de espalda, hipotensión postural, hipertensión, depresión, dolor abdominal, ansiedad, dispepsia, flatulencia, diarrea, exantema, ataxia, boca seca, síndrome extrapiramidal, calambres en las piernas, espasmos, faringitis, sinusitis, sudoración, rinitis, infección del tracto urinario, vasodilatación, síndrome gripal, aumento de salivación, enfermedad dental, disnea, aumento de tos, anomalías de la marcha, frecuencia urinaria, vómito, reacción alérgica, hipertensión, prurito, hipocinesia, nerviosismo, anomalías del sueño, dolor de pecho, dolor de cuello, parestesia, taquicardia, vértigo, alteración de la voz, conjuntivitis, parálisis, zumbido de oídos, lagrimeo, midriasis y diplopía.

- 55 Por ejemplo, una dosis de 1,5 mg de S(-) pramipexol se ha demostrado que produce somnolencia en sujetos humanos (*Public Statement on Mirapex®*, *Sudden Onset of Sleep* de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos; prospecto de Boehringer Ingelheim para Mirapex® que indica que el fármaco se administra como tres dosis al día). Además, estudios realizados en perros, presentados aquí, (véanse los Ejemplos y los resultados

presentados en la Tabla 4) indican que la dosis de nivel sin efectos adversos observables (dosis NOAEL) puede ser tan baja como de 0,00125 mg/kg, que es equivalente a una dosis humana de 0,0007 mg/kg o 0,05 mg para un individuo de 70 kg. Por lo tanto, con referencia a S(-) pramipexol, una cantidad de dosis NOAEL puede ser una cantidad inferior a 1,5 mg, inferior a 0,50 mg, o más preferiblemente inferior a 0,05 mg.

- 5 Una “dosis máxima tolerada” (MTD) como se usa aquí se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce una toxicidad significativa en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo tratado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Se ha estudiado la toxicidad de la dosis única de S(-) pramipexol después de administración oral en roedores, perros, monos y seres humanos. En los roedores, las muertes tuvieron lugar a una dosis de 70-105 mg/kg y por encima (*Initial Scientific Discussion for the Approval of Mirapex* de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos). Esto es equivalente a una dosis humana de 7-12 mg/kg, o aproximadamente 500-850 mg para un individuo de 70 kg. Además, el prospecto de Boehringer Ingelheim para Mirapex® fija la dosis máxima tolerada para humanos en 4,5 mg/día. En los sujetos humanos, no fueron toleradas dosis únicas iniciales superiores a 0,20 miligramos. En los perros, aparecieron vómitos a 0,0007 mg/kg y por encima mientras que los monos presentaron una mayor excitación a 3,5 mg/kg. Todas las especies presentaron signos de toxicidad relacionados con respuestas farmacodinámicas exageradas frente al S(-) pramipexol. Por ejemplo, los cambios de comportamiento incluyendo hiperactividad fueron comunes y llevaron a una serie de efectos secundarios, tales como una reducción del peso corporal y otros síntomas inducidos por el estrés. En los minicerdos y en los monos, el S(-) pramipexol afectó moderadamente a los parámetros cardiovasculares. En las ratas, el potente efecto del pramipexol como inhibidor de la prolactina afectó a los órganos reproductores (por ejemplo, cuerpos lúteos agrandados, piometra), y presentó una degeneración retinal relacionada con la dosis durante la exposición a largo plazo (*Initial Scientific Discussion for the Approval of Mirapex* de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos).

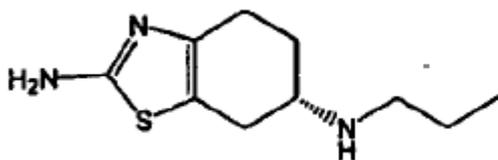
- Los estudios en perros descritos aquí (véanse los Ejemplos y los resultados de la Tabla 3) indican que la dosis máxima tolerada puede ser tan baja como 0,0075 mg/kg, que es equivalente a una dosis humana de 0,0042 mg/kg o 0,30 mg para un individuo de 70 kg. Por lo tanto, con respecto al S(-) pramipexol, una cantidad MTD para un sujeto humano puede ser una cantidad por debajo de 4,5 mg/día, preferiblemente por debajo de 1,5 mg/día. Además, la cantidad MTD para un sujeto humano puede ser una cantidad por debajo de 0,3 mg/dosis basada en los resultados de estudios descritos aquí (véase la Tabla 3), y preferiblemente por debajo de 0,2 mg/dosis.

- El término “tratamiento” puede significar profilaxis de un trastorno, enfermedad o afección específicos, alivio de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específicos y/o prevención de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específicos.

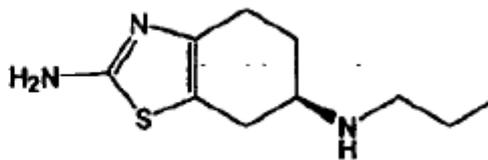
Los términos “paciente” y “sujeto” son intercambiables y pueden significar cualquier organismo vivo que pueda ser tratado con los compuestos de la presente invención. Como tales, los términos “paciente” y “sujeto” pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, cualquier mamífero no humano, primate o humano.

- Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en esta memoria se pueden usar en la práctica o análisis de las realizaciones de la presente invención, los métodos, dispositivos, y materiales preferidos se describen ahora.

- El compuesto 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol es un derivado sintético de aminobenzotiazol. El enantiómero S(-), conocido habitualmente simplemente como pramipexol, es un potente agonista de los receptores de dopamina de la familia D2, con afinidad predominante para el subtipo de receptor D₃. Como agonista de la dopamina, el S(-) pramipexol activa los receptores de dopamina, imitando de este modo los efectos del neurotransmisor dopamina. Como tal, el S(-) pramipexol, que está comercialmente disponible como Mirapex®, está indicado para tratar la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas.



S(-) pramipexol (Mirapex®)



S(+) pramipexol

- El estereoisómero S(-) pramipexol es un potente agonista de la dopamina, siendo requeridas por los pacientes solamente pequeñas dosis diarias. Específicamente, el S(-) pramipexol es un agonista de la dopamina *nonergot* con alta especificidad relativa *in vitro* y actividad intrínseca completa sobre la subfamilia D2 de receptores de dopamina, uniéndose con afinidad más alta a D3 que a los subtipos de receptores D2 o D4. Esta actividad tiene resultados, por

ejemplo, en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, rigidez muscular, temblor, bradicinesia y otros síntomas motores). El estereoisómero R(+) pramipexol, por otro lado, no presenta la misma potente propiedad de imitación de la dopamina, y puede ser tolerado en dosis mucho más altas. Ambos enantiómeros, mostrados anteriormente, son capaces de conferir efectos neuroprotectores por su capacidad para acumularse en las células del cerebro, en la médula espinal y en las mitocondrias donde ejercen un efecto positivo sobre la función neurológica que es independiente de la actividad agonista de la dopamina, presumiblemente a través de la inhibición de la peroxidación de lípidos, normalización de la función mitocondrial y/o detoxificación de radicales de oxígeno. Como tales, estos compuestos pueden tener utilidad como inhibidores de las cascadas de muerte celular y pérdida de la viabilidad celular observada en las enfermedades neurodegenerativas. El uso clínico del S(-) pramipexol como un antioxidante dirigido a las mitocondrias es poco probable, sin embargo, ya que las altas dosis que se necesitan para esta acción neuroprotectora o anti-oxidativa/de normalización mitocondrial son difíciles de alcanzar debido a los efectos colaterales asociados con un excesivo agonismo dopaminérgico. Por contraste, se podría esperar que el R(+) pramipexol fuera un neuroprotector clínicamente útil debido a su baja afinidad por los receptores de dopamina. Las dosis más altas del R(+) pramipexol que pueden ser toleradas por los pacientes sin causar efectos colaterales adversos permitirán que se alcancen mayores concentraciones en el cerebro, médula espinal y mitocondrias y que se aumente el grado al que se puede reducir el estrés oxidativo y/o la disfunción mitocondrial.

Las altas dosis de R(+) pramipexol, que se pueden administrar a los pacientes requerirán preparaciones muy puras del enantiómero R(+). Las dosis terapéuticas clínicas actuales de pramipexol (Mirapex®) están entre 0,125 mg y 4,5 mg al día con el fin de reducir la frecuencia de sus efectos colaterales adversos. Como tales, las composiciones de R(+) pramipexol para administración a sujetos necesitarán tener en cuenta este límite superior de administración del enantiómero S(-).

El pramipexol parece aumentar la función mitocondrial en las células neurales. Por ejemplo, se ha demostrado que el pramipexol reduce los niveles de radicales libres producidos por la neurotoxina parkinsoniana y el inhibidor del complejo I de ETC (cadena de transporte de electrones) metilpiridinio (MPP+) tanto *in vitro* como *in vivo* y se ha informado que bloquea la apertura del poro de transición mitocondrial (MTP) inducida por MPP+ y otros estímulos. Además, ambos enantiómeros de pramipexol restauraron la absorción de calcio en las células SH-SY5Y tratadas con MPP+.

En las células neurales y en un modelo *in vivo* de esclerosis lateral amiotrófica (ALS) familiar, se ha demostrado que el pramipexol y su enantiómero R(+) se acumulan en las mitocondrias, para prevenir las lesiones mitocondriales, y restablecer la función.

El R(+) pramipexol es un catión lipófilo que se ha demostrado que penetra en las membranas celulares y se concentra en las mitocondrias. Los cationes lipófilos pasan fácilmente a través de las bicapas de lípidos porque su carga se dispersa sobre un área superficial grande y el gradiente potencial dirige su acumulación a la matriz mitocondrial. El R(+) pramipexol tiene una actividad anti-oxidante generalmente equipotente a la del pramipexol, pero carece de actividad dopaminérgica farmacológica. Por lo tanto, el R(+) pramipexol potencialmente se puede administrar a dosis más altas que el pramipexol para conseguir un efecto antioxidante, a la vez que se evita una actividad agonista de la dopamina significativa.

Las realizaciones de la presente invención generalmente se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades predeterminadas de R(+) pramipexol y S(-) pramipexol con el fin de aprovechar las inherentes diferencias de actividad que proporcionan beneficios adicionales, incluyendo efectos neuroprotectores, que no se pueden obtener de los enantiómeros individuales ni de una mezcla de los enantiómeros en iguales proporciones.

Las realizaciones de la presente invención incluyen composiciones que comprenden R(+) pramipexol y S(-) pramipexol. En las realizaciones, el pramipexol puede ser una sal de R(+) pramipexol y/o de S(-) pramipexol. En realizaciones adicionales, las composiciones pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de la presente invención se dirigen a composiciones farmacéuticas de multicomponentes que comprenden un primer componente y un segundo componente, en las que dicho primer componente comprende R(+) pramipexol y dicho segundo componente comprende S(-) pramipexol. El primero y el segundo componentes pueden ser una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación sostenida o una combinación de las mismas. Por ejemplo, el primer componente que comprende R(+) pramipexol puede ser una formulación de liberación inmediata y el segundo componente que comprende S(-) pramipexol puede ser una formulación de liberación inmediata; el primer componente que comprende R(+) pramipexol puede ser una formulación de liberación sostenida y el segundo componente que comprende S(-) pramipexol puede ser una formulación de liberación sostenida; o el primer componente que comprende R(+) pramipexol puede ser una formulación de liberación sostenida y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol puede ser una formulación de liberación

inmediata; o el primer componente que comprende R(+) pramipexol y el segundo componente que comprende S(-) pramipexol pueden ser ambas formulaciones de liberación sostenida. En las realizaciones preferidas, el primer componente que comprende R(+) pramipexol y el segundo componente que comprende S(-) pramipexol son ambas formulaciones de liberación sostenida.

5 Tales composiciones farmacéuticas de multicomponentes pueden ser adecuadas para administración entérica o parenteral. Los ejemplos de administración entérica incluyen, pero sin limitarse a ellas, la administración oral, rectal e intranasal. Los ejemplos de administración parenteral incluyen, pero sin limitarse a ellas, administración intravascular, inyección subcutánea, y administración intramuscular. Otras formas adecuadas de administración se describen en más detalle en esta memoria.

10 En las realizaciones preferidas, la composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración oral, y se puede formular en un comprimido, una cápsula, o un líquido, preferiblemente un comprimido o una cápsula. En una realización, la composición farmacéutica de multicomponentes puede ser un comprimido multicapa, tal como un comprimido bicapa. En otra realización, la composición farmacéutica de multicomponentes puede ser una cápsula de multicomponentes, tal como una cápsula dividida o una cápsula contenida dentro de otra cápsula.

15 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de multicomponentes pueden proporcionar velocidades de liberación variables del primero y del segundo componentes. Por ejemplo, el primer componente que comprende R(+) pramipexol se puede liberar a una primera velocidad y el segundo componente que comprende S(-) pramipexol se libera a una segunda velocidad. La primera velocidad puede ser más rápida que dicha segunda velocidad o la primera velocidad puede ser más lenta que dicha segunda velocidad.

20 En una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende S(-) pramipexol y R(+) pramipexol en una matriz de liberación sostenida. El R(+) pramipexol puede estar en una primera matriz de liberación sostenida y el S(-) pramipexol puede estar en una segunda matriz de liberación sostenida.

25 La composición farmacéutica de liberación sostenida puede ser adecuada para administración entérica, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, administración oral, rectal o intranasal. Un ejemplo de formulación preferida es aquella que es adecuada para la administración oral, tal como, un comprimido, una cápsula, y un líquido. En otras realizaciones, la composición farmacéutica de liberación sostenida puede ser un comprimido bicapa o una cápsula modificada. La composición farmacéutica de liberación sostenida puede ser adecuada también para administración parenteral, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la administración intravascular, inyección subcutánea, y administración intramuscular.

30 La composición farmacéutica de liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol. En ejemplos de realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 100 miligramos a 3.000 miligramos; de 300 miligramos a 1.500 miligramos; y de 500 miligramos a 1000 miligramos. La composición farmacéutica de liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol. La cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol es aproximadamente 1,5 miligramos.

35 En otras realizaciones, la composición farmacéutica de liberación sostenida puede comprender dos matrices diferentes de liberación sostenida. Además, tales matrices pueden proporcionar diferentes velocidades de liberación de R(+) y S(-) pramipexol. Por ejemplo, la primera velocidad puede ser más rápida que la segunda velocidad o la primera velocidad es más lenta que la segunda velocidad.

40 En otras realizaciones, la composición farmacéutica de liberación sostenida puede tener una pureza quiral para el enantiómero R(+) de pramipexol de 99,99 % o mayor; o del 100 %. En otras realizaciones, la composición farmacéutica de liberación sostenida puede tener una pureza quiral para el enantiómero S(-) de pramipexol de 99,99 % o mayor; o del 100 %.

45 Es una realización de la presente invención una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol. Las cantidades terapéuticamente eficaces son preferiblemente eficaces para proporcionar efectos neuroprotectores, incluyendo el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, el progreso de la misma o los síntomas de la misma. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 50 mg a 5.000 mg, de 100 mg a 3.000 mg, preferiblemente de 300 mg a 1.500 mg, más preferiblemente de 500 mg a 1000 mg. La cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) es aproximadamente 1,5 miligramos.

50 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas de liberación dual, donde la composición farmacéutica libera una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. En las realizaciones

preferidas, la cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol es una cantidad que es igual a una dosis de nivel sin efectos adversos observables (NOAEL), esto es la cantidad puede ser una cantidad inferior a 1,5 mg.

5 Los métodos para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson comprenden administrar composiciones farmacéuticas de valoración durante un período de tiempo, preferiblemente aproximadamente siete semanas, y para
 10 ello se pueden proporcionar kits que contienen tales composiciones farmacéuticas e instrucciones. Por ejemplo, el método puede comprender administrar una única composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 0,125 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana. El método puede comprender además administrar una única
 15 composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 0,25 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana después de la primera semana. El método puede comprender además administrar una única composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 0,5 miligramos de S(-) pramipexol
 20 aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana después de la segunda semana. El método puede comprender además administrar una única composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 0,75 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana después de la tercera semana. El método puede comprender además
 25 administrar una única composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 1,0 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana después de la cuarta semana. El método puede comprender además administrar una única composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 1,25 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana después de la quinta
 30 semana. El método puede comprender además administrar una única composición farmacéutica según la presente invención, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 1,5 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día durante aproximadamente una semana después de la sexta semana. El método puede comprender además administrar una única composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y 1,5 miligramos de S(-) pramipexol aproximadamente tres veces al día como terapia de mantenimiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 50 mg a 5.000 mg, de 100 mg a 3.000 mg, preferiblemente de 300 mg a 1.500 mg, más preferiblemente de 500 mg a 1000 mg. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser constante o puede cambiar a lo largo del período de tratamiento.

Otra realización de la presente invención proporciona un comprimido bicapa o comprimido en forma de cápsula (caplet). Una composición de este tipo puede ser un comprimido de dos capas o caplet que se forma comprimiendo una mitad del comprimido o caplet en primer lugar, y comprimiendo después la segunda mitad del comprimido o caplet sobre ella. Adicionalmente, se pueden preparar otros comprimidos de separación según las realizaciones de
 35 la presente invención. Se puede preparar un comprimido dentro de un comprimido (un comprimido como núcleo de compresión). Cada porción del comprimido puede contener R(+) pramipexol, S(-) pramipexol o una combinación de los mismos, y cada porción puede ser una formulación de liberación inmediata o una formulación de liberación modificada, y además se pueden liberar a la misma velocidad o a diferentes velocidades. Cualquiera de las capas podría ser comprimida como un primer comprimido, siendo entonces comprimida la otra capa sobre la parte de fuera de éste como una capa exterior del comprimido. Además, uno de los ingredientes activos (R(+)) pramipexol, S(-) pramipexol o una combinación de los mismos, se puede incorporar en una solución de recubrimiento que se puede pulverizar sobre un comprimido núcleo o caplet que contiene el otro ingrediente activo. Se pueden usar en el recubrimiento o R(+) pramipexol, o S(-) pramipexol o una combinación de los mismos, con el otro en el núcleo. Finalmente las partículas de R(+) pramipexol, S(-) pramipexol o una combinación de los mismos se pueden recubrir
 45 con un material de barrera adecuado, y después se pueden preparar como un comprimido o una cápsula. Tales comprimidos bicapa o caplets están descritos en más detalle en la Publicación de Estados Unidos No. 20020177626 titulada "Tratamiento de los trastornos del sueño" presentada el 17 de enero de 2002.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral que comprende múltiples bases que son al menos una de perlas, pellets, comprimidos y gránulos proporcionados en una cápsula, comprendiendo la composición: una primera base de un compuesto farmacéutico activo que comprende un R(+) pramipexol liberable a una primera velocidad; una base de una sustancia básica; y una segunda base de un compuesto farmacéutico activo que comprende S(-) pramipexol liberable a una segunda velocidad. En ciertas realizaciones, la primera y segunda velocidades de liberación pueden ser iguales o diferentes. Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende múltiples bases que
 50 son al menos una de perlas, pellets, comprimidos y gránulos proporcionados en una cápsula, comprendiendo la composición: una base de un compuesto farmacéutico activo seleccionado de R(+) pramipexol, S(-) pramipexol y una combinación de los mismos; una base de una sustancia básica; una base de un compuesto farmacéutico activo con recubrimiento entérico seleccionado de R(+) pramipexol, S(-) pramipexol y una combinación de los mismos; y una base de una sustancia básica con recubrimiento entérico. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende múltiples bases que son al menos una
 60

de perlas, pellets, comprimidos y gránulos proporcionados en una cápsula, comprendiendo la composición: una base de R(+) pramipexol, S(-) pramipexol y una combinación de los mismos; una base de una sustancia básica; una base de R(+) pramipexol, S(-) pramipexol y una combinación de los mismos, con recubrimiento entérico; y una base de una sustancia básica con recubrimiento entérico, donde se proporciona una capa de separación en uno o ambos
5 para separar el R(+) pramipexol y/o S(-) pramipexol o la sustancia básica del recubrimiento entérico. En algunos aspectos, una o más de las bases se pueden proporcionar además con una o más capas de recubrimiento. Tales composiciones están descritas en más detalle, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos No. 20040265370 titulada "Preparaciones de inhibidores de la bomba de protones en cápsulas farmacéuticas multi-funcionales orales" presentada el 4 de junio de 2004.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administrar uno o más agentes de pramipexol farmacéuticamente activos que incluye: (a) R(+) pramipexol, S(-) pramipexol o una combinación de los mismos recubiertos con un recubrimiento de liberación inmediata, y (b) R(+) pramipexol, S(-) pramipexol o una combinación de los mismos que están recubiertos con un recubrimiento de liberación entérica donde (1) el recubrimiento de liberación entérica tiene un espesor mínimo definido y/o (2) existe una capa protectora
15 entre el R(+) pramipexol y/o S(-) pramipexol y el recubrimiento de liberación entérica y/o (3) existe una capa protectora sobre el recubrimiento de liberación entérica. En una realización, las porciones de liberación inmediata y de liberación entérica de la composición están presentes en el mismo núcleo. En otra realización, los componentes de liberación inmediata y de liberación entérica están presentes en diferentes núcleos. Tales composiciones están descritas en más detalle, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos No. 20040219213 titulada "Sistema de administración oral de fármacos en dosis pulsadas" presentada el 16 de enero de 2004.

20 En otra realización, el R(+) pramipexol, el S(-) pramipexol o una combinación de los mismos se pueden administrar a partir de un dispositivo de administración que contiene recipientes interiores separados de los diferentes fármacos (cápsula de gelatina, píldora recubierta o cápsula), estando los propios múltiples recipientes separados contenidos dentro de un recipiente exterior que es ingerible o insertable en un cuerpo vivo, y cuyo recipiente exterior está hecho de un material que es biodegradable después de ingestión o inserción en un cuerpo vivo, en el cual cada recipiente interior separado es de una forma y tamaño particulares estándares diseñados para ajustarse fuertemente entre sí, resultando de este modo un mínimo espacio vacío, una cantidad mínima de ingredientes inertes y una cantidad máxima de ingredientes activos medicamentosos a contener dentro de cada recipiente interior, y una forma, tamaño y aspecto del recipiente exterior estandarizados. El recipiente exterior es típicamente un dispositivo tipo cápsula, que consta de dos componentes, siendo variable la longitud del compartimento interno de dicho recipiente exterior tipo cápsula o del dispositivo de forma cilíndrica para acomodar una variedad de volúmenes de las múltiples medicaciones contenidas internamente. Los ingredientes activos en cada uno de los recipientes internos no están en contacto físico real con los ingredientes activos de cualquiera de los otros medicamentos contenidos también dentro del recipiente exterior. Tales dispositivos de administración están descritos en más detalle, por ejemplo, en la
25 30 35 Publicación de Estados Unidos No. 20050053649 titulada "Dispositivo de administración de medicamentos" presentada el 24 de febrero de 2004.

En otra realización, el R(+) pramipexol y el S(-) pramipexol pueden estar como una forma farmacéutica de liberación controlada con velocidades de liberación variables, que comprende: 1) un núcleo de comprimido bicapa o multicapa en el que al menos una de las capas contiene uno o más ingredientes farmacéuticamente activos y al menos una de las capas contiene uno o más polímeros que controlan la velocidad; 2) una cubierta sustancialmente insoluble extendida sobre el núcleo del comprimido que cubre la mayor parte de la superficie del comprimido pero que deja expuesta una porción de una capa del núcleo del comprimido (capa expuesta), resultando la cubierta de la deposición electrostática de un polvo que comprende partículas fusibles sobre el núcleo del comprimido y fundiendo las partículas para formar una película fina. Tales formas farmacéuticas están descritas en más detalle, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos No. 20060099257 titulada "Sistemas de liberación controlada de fármacos que proporcionan velocidades de liberación variables" presentada el 18 de julio de 2002.

Otros comprimidos bicapa adecuados están descritos también, por ejemplo, en las Publicaciones de Estados Unidos Nos. 20050265379, 20050089575, 20050220877, 20060110450, y 20060141037. Otras formulaciones adecuadas de liberación modificada están descritas también, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos No. 20030049318.

Otras composiciones de la presente invención están descritas también en la Solicitud provisional de Estados Unidos No. 60/894.799 titulada "Formulaciones de liberación modificada y métodos de uso de R(+) pramipexol" presentada el 14 de marzo de 2007. Específicamente, las composiciones que comprenden R(+) pramipexol en combinación con S(-) pramipexol, se pueden formular en formulaciones de liberación modificada, que son capaces de liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco a lo largo de un período extenso de tiempo, preferiblemente al menos aproximadamente ocho horas, más preferiblemente al menos aproximadamente doce horas, y aún más preferiblemente aproximadamente veinticuatro horas. Las formas farmacéuticas de liberación retardada, liberación extendida, liberación controlada, liberación sostenida y liberación pulsátil y sus combinaciones son tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada.

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones que comprenden pramipexol con una pureza quiral para el enantiómero R(+) de 99,99 % o mayor. En las realizaciones más preferidas, la pureza quiral para el enantiómero R(+) de pramipexol en las composiciones puede ser el 100 %.

5 Las realizaciones de la presente invención generalmente se refieren también al uso de los enantiómeros de pramipexol en combinación para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y los síntomas asociados con la misma. Tales realizaciones comprenden una composición farmacéutica, con cantidades predeterminadas de R(+) pramipexol y S(-) pramipexol con el fin de aprovechar las diferencias inherentes en actividad que proporcionan beneficios adicionales, incluyendo efectos neuroprotectores, que no se pueden obtener de los enantiómeros individuales ni de una mezcla de los enantiómeros en iguales proporciones.

10 Las realizaciones de la presente invención son composiciones farmacéuticas para administrar una cantidad predeterminada de R(+) pramipexol y una cantidad predeterminada de S(-) pramipexol para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson o los síntomas de la misma. Las cantidades predeterminadas de cada enantiómero son una cantidad terapéuticamente eficaz de cada enantiómero.

15 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson o los síntomas de la misma, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol. En las realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 100 miligramos a 3.000 miligramos; de 300 miligramos a 1.500 miligramos; y de 500 miligramos a 1000 miligramos. La cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol es aproximadamente 4,5 miligramos al día. La cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y S(-) pramipexol se puede administrar, por ejemplo, de una a cinco veces al día, más preferiblemente tres veces al día, aún más preferiblemente dos veces o una vez al día. La cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y S(-) pramipexol se puede administrar en una única composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede ser una composición de liberación inmediata, o más preferiblemente una composición de liberación sostenida.

25 En otras realizaciones de tales métodos, el R(+) pramipexol puede tener una pureza quiral para el enantiómero R(+) de pramipexol de 99,99 % o mayor. En las realizaciones más preferidas, la pureza quiral para el enantiómero R(+) de pramipexol en las composiciones puede ser el 100 %. En otras realizaciones de tales métodos, el S(-) pramipexol puede tener una pureza quiral para el enantiómero S(-) de pramipexol de preferiblemente 99,99 % o mayor. En las realizaciones más preferidas, la pureza quiral para el enantiómero S(-) de pramipexol en las composiciones puede ser el 100 %.

Otra realización preferida de la presente invención es una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson o los síntomas de la misma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol. El R(+) pramipexol y el S(-) pramipexol se administran en una única composición. Las cantidades terapéuticamente eficaces son preferiblemente eficaces para proporcionar efectos neuroprotectores, incluyendo el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, el progreso de la misma o los síntomas de la misma. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 0,1 mg/kg/día a 1000 mg/kg/día, de 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 3 mg/kg/día a 70 mg/kg/día, más preferiblemente de 7 mg/kg/día a 40 mg/kg/día. La cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) es aproximadamente 4,5 miligramos al día.

35 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson que comprende administrar R(+) pramipexol. El R(+) pramipexol se puede administrar en una composición farmacéutica, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol con una pureza quiral para el enantiómero R(+) de 99,99 % o mayor, o del 100 %. La cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 50 miligramos a 5000 miligramos, de 100 miligramos a 3000 miligramos, preferiblemente de 300 miligramos a 1500 miligramos, más preferiblemente de 500 miligramos a 1000 miligramos. La composición farmacéutica puede ser adecuada para administración oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede contener una cantidad de S(-) pramipexol sin efectos adversos observables o una cantidad de S(-) pramipexol como dosis no eficaz.

40 Las realizaciones de la invención incluyen composiciones que se pueden administrar oralmente, preferiblemente como una dosis oral sólida, y más preferiblemente como una dosis oral sólida que puede ser una cápsula o un comprimido. En las realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se pueden formular como comprimidos para administración oral.

45 Las realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden R(+) pramipexol y una dosis de S(-) pramipexol de nivel sin efectos adversos observables (dosis NOAEL). Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones pueden ser eficaces como inhibidores del estrés oxidativo, inhibidores de la

peroxidación de lípidos, en la detoxificación de radicales de oxígeno y como neuroprotectores. En las realizaciones, la dosis NOAEL de S(-) pramipexol puede ser una cantidad que no excede de 1,50 mg.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una dosis NOAEL de S(-) pramipexol.

- 5 Cada una de las realizaciones preferidas mencionadas puede emplear el uso de composiciones que comprenden pramipexol que es quiralmente puro para el enantiómero R(+) y/o el enantiómero S(-), o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones se pueden administrar a sujetos en dosis que varían entre 0,1 mg/kg/día y 1000 mg/kg/día. Preferiblemente, las composiciones se pueden administrar en dosis de R(+) pramipexol de 50 mg a 5.000 mg, de 100 mg a 3.000 mg, de 300 mg a 1.500 mg, o de 500 mg a 1000 mg. Estas dosis de pramipexol preferiblemente están en preparaciones que tienen una pureza química para el enantiómero R(+) de 99,99 % o mayor. En una realización preferida, las composiciones que comprenden pramipexol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener una pureza quiral para el enantiómero R(+) del 100 %. Las composiciones pueden comprender además un vehículo. Las composiciones de la presente invención se pueden administrar oralmente, preferiblemente como una dosis sólida oral, y más preferiblemente como una dosis sólida oral que puede ser una cápsula o un comprimido. En las realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se pueden formular como comprimidos para administración oral.

- La necesidad de composiciones de pramipexol que sean de tan alta pureza quiral para los enantiómeros R(+) y S(-) es evidente a partir de los datos experimentales descritos aquí (véanse los Ejemplos y las Tablas 3 y 4). Los datos previos en las publicaciones científicas indicaron que el enantiómero R(+) de pramipexol es 10 a 200 veces menos activo como agonista del receptor de la dopamina que el enantiómero S(-). De forma inesperada esta relación descrita puede subestimar en gran medida las diferentes afinidades de los enantiómeros R(+) y S(-) de pramipexol para los receptores de dopamina (véanse los Ejemplos), y por ello falla en la apreciación del grado de pureza quiral necesario para hacer que el R(+) pramipexol sea práctico o adecuado como una composición terapéutica. De hecho, como se muestra en la Tabla 3, el enantiómero R(+) puede ser más de 5.000 veces menos activo como agonista de la dopamina que el enantiómero S(-) de pramipexol (Tabla 3). Además, en estudios animales, la dosis NOAEL para el enantiómero R(+) es 20.000 veces mayor que para el enantiómero S(-) (Tabla 4). Por lo tanto, para las composiciones de pramipexol que son quiralmente puras para el enantiómero R(+), incluso una pequeña contaminación (porcentaje fraccionario) con el enantiómero S(-) puede tener consecuencias adversas observables y predecibles.

- Aun sin restringirse con consideraciones teóricas, estos datos (véanse los Ejemplos y las Tablas 3 y 4) presentan una serie de posibilidades interesantes. Inicialmente, los datos demuestran la alta pureza quiral (próxima a la absoluta) de las composiciones de pramipexol para el enantiómero R(+). El R(+) pramipexol se administra en niveles de dosis altas en los estudios descritos aquí (equivalente a dosis humanas de 1000 mg a 3000 mg; véanse los Ejemplos), de forma que incluso la cantidad más pequeña de S(-) pramipexol podría contribuir a los NOAEL y MTD observados. Por ejemplo, con referencia a las dosis de equivalencia humana basadas en datos obtenidos en perros, la MTD para el enantiómero R(+) se ha demostrado que es equivalente a aproximadamente 3.000 mg para un sujeto humano de 70 kg, mientras que la MTD equivalente para el enantiómero S(-) sería equivalente a solamente 0,30 mg para el mismo sujeto (Tabla 4). Esto es una diferencia de 10.000 veces. Como se ha mencionado antes, la dosis NOAEL para el enantiómero R(+) es 20.000 veces mayor que para el enantiómero S(-) (Tabla 4). Por lo tanto, las composiciones de R(+) pramipexol usadas en estos estudios deben tener al menos 99,99 % de pureza si se asumiera que los efectos secundarios observados provenían sólo de la contaminación por el enantiómero S(-). Por otro lado, estos datos demuestran los altos niveles de dosis del enantiómero R(+) de pramipexol que se pueden administrar de forma segura. Estos datos destacan la importancia de la pureza quiral alta para el enantiómero R(+) de pramipexol que se puede utilizar en diferentes aspectos de la presente invención.

- El S(-) pramipexol y el R(+) pramipexol de la presente invención se pueden sintetizar y/o purificar por métodos descritos en la Solicitud provisional de Estados Unidos No. 60/894.829 también en tramitación, titulada "Métodos de síntesis y purificación de R(+) y S(-) pramipexol", presentada el 14 de marzo de 2007, y en la Solicitud provisional de Estados Unidos No. 60/894.814 titulada "Métodos para purificar enantioméricamente compuestos quirales", presentada el 14 de marzo de 2007. Específicamente, las preparaciones de pramipexol que son quiralmente puras para el enantiómero R(+) o el enantiómero S(-) se pueden producir utilizando una reacción de sustitución bimolecular nucleófila (S_N2). El procedimiento comprende disolver una diamina de la fórmula 2,6 diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol en un disolvente orgánico, hacer reaccionar la diamina con un sulfonato de propilo o con un haluro de propilo en condiciones suficientes para generar y precipitar la sal de pramipexol, y recuperar la sal de pramipexol. En una realización, el sulfonato de propilo puede ser tosilato de propilo. Las condiciones suficientes para generar y precipitar la sal de pramipexol comprenden utilizar dimetilformamida como el disolvente orgánico y calentar la diamina disuelta a una temperatura elevada. Una mezcla de sulfonato de propilo o haluro de propilo, preferiblemente aproximadamente 1,25 equivalentes molares, se disuelve en dimetilformamida, preferiblemente en aproximadamente 10 volúmenes, y se añade lentamente di-isopropiletilamina, preferiblemente en aproximadamente 1,25 equivalentes molares, a la diamina calentada con agitación durante un período de varias horas.

- Alternativamente, se puede añadir la di-isopropiletilamina a la reacción con la diamina, y el sulfonato de propilo o haluro de propilo se pueden disolver en dimetilformamida para formar una mezcla, que se puede añadir a la reacción con agitación durante varias horas. La temperatura elevada de la reacción puede ser aproximadamente 65 °C o inferior. Los tiempos necesarios para la reacción pueden variar con las identidades de los reactantes, el sistema disolvente y con la temperatura elegida, y pueden ser conocidos por los expertos en la técnica.
- Las realizaciones del procedimiento comprenden además enfriar la reacción a aproximadamente temperatura ambiente y agitar la reacción durante varias horas. El procedimiento puede incluir además filtrar la reacción para aislar un precipitado sólido, lavar el precipitado con un alcohol, y secar el precipitado a vacío. La sal de pramipexol producto de la reacción de este procedimiento presenta una alta pureza química y un aumento de la pureza óptica sobre los reactantes. Sin querer limitarse a la teoría, el aumento de la pureza óptica puede ser debido a la solubilidad limitada de la sal de pramipexol producto de la reacción en los disolventes polares de la mezcla de reacción. La purificación del pramipexol producto final de la reacción a partir de la mezcla de reacción implica así la simple trituración y lavado de la sal de pramipexol precipitada en un disolvente volátil tal como un alcohol o heptano, seguido por secado a vacío.
- La pureza química y quiral de las preparaciones de R(+) pramipexol o S(-) pramipexol se pueden verificar al menos con HPLC, ¹³C-NMR, ¹H-NMR y FTIR. En las realizaciones preferidas, el R(+) pramipexol se puede sintetizar por el método descrito anteriormente, que produce material enantioméricamente puro. Alternativamente, el R(+) o S(-) pramipexol se puede purificar a partir de mezclas de R(+) y S(-) pramipexol utilizando un esquema de purificación que está descrito en la Solicitud provisional de Estados Unidos No. 60/894.829 titulada "Métodos para sintetizar y purificar R(+) y S(-) pramipexol", presentada el 14 de marzo de 2007, y en la Solicitud provisional de Estados Unidos No. 60/894.814 titulada "Métodos para purificar enantioméricamente compuestos quirales", presentada el 14 de marzo de 2007. El pramipexol, que es quiralmente puro para el enantiómero R(+) o el enantiómero S(-), se puede triturar a partir de una solución de adición de ácido de pramipexol enriquecido enantioméricamente basada en la insolubilidad de las sales enantioméricas en los reactivos aquirales resultantes. Las realizaciones del procedimiento comprenden disolver el pramipexol que está enantioméricamente enriquecido para el enantiómero R(+) o el enantiómero S(-) en un disolvente orgánico a una temperatura elevada, añadir de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 2,0 equivalentes molares de un ácido seleccionado, enfriar la reacción a temperatura ambiente, agitar la reacción enfriada a temperatura ambiente durante un tiempo extenso y recoger el R(+) o S(-) pramipexol enantioméricamente puro.
- El R(+) o S(-) pramipexol quiralmente puro preparado por cualquiera de los métodos anteriores se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de R(+) o S(-) pramipexol. Por ejemplo, el dihidrocloruro es una sal farmacéutica preferida por su alta solubilidad en agua. La sal dihidrocloruro se puede preparar a partir de otras sales del pramipexol en un método de una etapa que comprende hacer reaccionar un enantiómero de pramipexol, o una sal, con HCl concentrado en un disolvente, tal como un alcohol, a una temperatura reducida. Una temperatura reducida preferida es una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Se puede añadir un disolvente orgánico, tal como metil *tert*-butil éter, y la reacción se puede agitar durante una hora adicional. El producto dihidrocloruro de pramipexol se puede recuperar de la mezcla de reacción por filtración, lavado con alcohol y secado a vacío.
- Cada uno de los métodos descritos aquí para la fabricación y purificación de S(-) pramipexol y R(+) pramipexol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser escalables para proporcionar cantidades y rendimientos a escala industrial, suministrando productos con alta pureza tanto química como quiral. Así, en las realizaciones preferidas, el R(+) o S(-) pramipexol enantioméricamente puro se puede fabricar en grandes cantidades, en lotes, que pueden ser necesarias para satisfacer las necesidades de un uso farmacéutico a gran escala.
- La alta pureza quiral del pramipexol utilizado aquí, el R(+) pramipexol y el S(-) pramipexol, admite composiciones terapéuticas que pueden tener un amplio intervalo de dosis individuales y diarias. En una realización, las composiciones de R(+) y S(-) pramipexol se pueden utilizar para tratar enfermedades neurodegenerativas, u otras enfermedades asociadas con la disfunción mitocondrial o el aumento del estrés oxidativo. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento de otros trastornos no listados aquí, y cualquier lista proporcionada en esta invención tiene fines de ejemplo y no de limitación.
- Por lo tanto, el efecto neuroprotector de las composiciones de la presente invención puede derivar al menos en parte de la capacidad del enantiómero R(+) de pramipexol para evitar la muerte de las células neurales mediante al menos uno de tres mecanismos. En primer lugar, el enantiómero R(+) de pramipexol puede ser capaz de reducir la formación de compuestos de oxígeno reactivo en las células con producción de energía mitocondrial deteriorada. En segundo lugar, el enantiómero R(+) de pramipexol puede restablecer parcialmente el potencial reducido de la membrana mitocondrial que se ha correlacionado con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades de esclerosis lateral amiotrófica. En tercer lugar, el enantiómero R(+) de pramipexol puede bloquear las rutas de la muerte celular que se producen por modelos farmacológicos de la enfermedad de

Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, las enfermedades de esclerosis lateral amiotrófica y el deterioro mitocondrial.

5 Una realización adicional de la invención es una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol en combinación con S(-) pramipexol, o sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una realización adicional de la invención es una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cantidad de S(-) pramipexol de nivel sin efectos adversos observables (NOAEL). La composición terapéutica puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención se pueden administrar oralmente, preferiblemente como una dosis sólida oral, y más preferiblemente como una dosis sólida oral que puede ser una cápsula o un comprimido. En las realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se pueden formular como comprimidos para administración oral.

15 Una realización adicional de la invención es una composición útil como un neuroprotector que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser útil en el tratamiento de enfermedades que pueden ser aliviadas por la acción de un neuroprotector. Una realización adicional de la invención es una composición terapéutica adecuada para uso como un neuroprotector que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica puede ser útil en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la degeneración neuronal o la muerte de células neuronales.

20 Las composiciones de estas diversas realizaciones que comprenden R(+) pramipexol en combinación con S(-) pramipexol como un agente activo pueden ser eficaces como inhibidores del estrés oxidativo, inhibidores de la peroxidación de los lípidos, en la detoxificación de radicales de oxígeno, y en la normalización de la función mitocondrial. Además, pueden ser eficaces como tratamiento para la función motora deteriorada, y en enfermedades degenerativas que pueden afectar al músculo cardíaco y estriado y a los tejidos retinales.

25 Otra realización más de la invención es un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol en combinación con S(-) pramipexol. De acuerdo con esta realización, el R(+) pramipexol en combinación con S(-) pramipexol se puede formular como una composición farmacéutica o terapéutica combinando con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas o terapéuticas que se pueden administrar oralmente, preferiblemente como una dosis sólida oral, y más preferiblemente como una dosis sólida oral que puede ser una cápsula o un comprimido. En una realización preferida, la composición farmacéutica o terapéutica se formula en un comprimido o cápsula para uso en vías de administración oral. Las composiciones y cantidades de ingredientes no activos en tal formulación pueden depender de la cantidad del ingrediente activo, y del tamaño y forma del comprimido o cápsula. Tales parámetros pueden ser fácilmente apreciados y conocidos por los expertos en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas o terapéuticas se pueden preparar, empaquetar, vender a granel, como una única dosis unitaria, o como múltiples dosis unitarias.

35 Para los fines de esta invención, una "sal" del S(-) pramipexol y/o del R(+) pramipexol como se usa aquí es cualquier sal de adición de ácido, preferiblemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero sin limitarse a ellas, las sales de ácidos halogénicos tales como, por ejemplo, la sal de ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico y yodhídrico; una sal de ácido inorgánico tal como, por ejemplo, la sal de ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; una sal de ácido orgánico tal como, por ejemplo, las sales de ácido sulfónico (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico), acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, oxálico y maleico; y una sal de aminoácido tal como las sales de ácido aspártico o glutámico. La sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono-ácido o di-ácido, tal como una sal de ácido di-hidrohalogénico, di-sulfúrico, di-fosfórico o di-ácido orgánico. En todos los casos, la sal de adición de ácido se usa como un reactivo aquiral que no se selecciona sobre la base de cualquier preferencia esperada o conocida para la interacción con un isómero óptico específico de los productos de esta invención o para la precipitación del mismo (por ejemplo, como opuesto al uso específico de ácido D(+) tartárico en la técnica anterior, que puede precipitar preferiblemente el enantiómero R(+) de pramipexol).

55 Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que, dentro del ámbito de una opinión médica razonable, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, respuestas alérgicas y similares, y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 1-19, describe en detalle sales farmacéuticamente aceptables.

5 Las composiciones se pueden formular para ser administradas oralmente, oftálmicamente, intravenosamente, intramuscularmente, intra-arterialmente, intramedularmente, intratecalmente, intraventricularmente, transdérmicamente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intravascularmente, intranasalmente, entéricamente, tópicamente, sublingualmente, o rectalmente. En las realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 0,1 mg/kg/día a 1000 mg/kg/día o de 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En las realizaciones preferidas, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 3 mg/kg/día a 70 mg/kg/día. En las realizaciones más preferidas, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 7 mg/kg/día a 40 mg/kg/día. En las realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser de 50 mg a 5.000 mg, de 100 mg a 3.000 mg, preferiblemente de 300 mg a 1.500 mg, o más preferiblemente de 500 mg a 1000 mg.

10 En realizaciones de la presente invención, la dosis NOAEL de S(-) pramipexol es una cantidad que no excede de 1,5 mg. En otra realización preferida, la dosis NOAEL de S(-) pramipexol es una cantidad que no excede de 0,0007 mg/kg por dosis unitaria.

15 La composiciones de pramipexol pueden tener una pureza quiral para el enantiómero particular de al menos 99,99 %. En una realización preferida, la pureza quiral para el enantiómero de pramipexol, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede ser el 100 %. En las realizaciones, la composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Las realizaciones de la invención incluyen composiciones que se pueden administrar oralmente, preferiblemente como una dosis sólida oral, y más preferiblemente como una dosis sólida oral que puede ser una cápsula o un comprimido. En las realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se pueden formular como comprimidos para administración oral.

25 Otra realización de la invención es una composición que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una dosis NOAEL de S(-) pramipexol. Otra realización de la invención es una composición que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una dosis NOAEL de S(-) pramipexol. Tales composiciones son composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

30 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una dosis NOAEL de S(-) pramipexol administrada en una forma de dosis unitaria. Las formas de dosis unitarias preferibles incluyen las adecuadas para la administración oral, incluyendo pero sin limitarse a ellas, cápsulas, comprimidos y similares. La Tabla 1 muestra varios ejemplos de realizaciones. En cada columna de la Tabla 1 se muestra la cantidad de S(-) pramipexol que se puede co-administrar en una dosis NOAEL como una función de la pureza quiral de la composición para el enantiómero R(+) de pramipexol. La cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol puede ser preferiblemente de 50 mg a 5.000 mg, preferiblemente de 100 mg a 3.000 mg, preferiblemente de 300 mg a 1.500 mg, más preferiblemente de 500 mg a 1000 mg. Esta dosis se puede administrar como una única dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo 1 a 5 dosis al día. Con referencia a la Tabla 1, se puede usar cualquier combinación de pureza quiral y dosis unitaria que permita la combinación deseada de una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz, pero sin efectos adversos de S(-) pramipexol como se indica aquí.

Tabla 1: Dosis preferidas de nivel sin efectos adversos observables de S(-) pramipexol basadas en la pureza quirál de la composición para R(+) pramipexol

Porcentaje de pureza quirál	Cantidad de dosis unitaria de R(+) pramipexol (mg)												
	20	25	30	50	75	100	120	150	200	250	500	1000	1500
99,9967	0,001	0,001	0,001	0,002	0,002	0,003	0,004	0,005	0,007	0,008	0,017	0,033	0,050
99,9958	0,001	0,001	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006	0,008	0,010	0,021	0,042	0,062
99,9950	0,001	0,001	0,002	0,002	0,004	0,005	0,006	0,007	0,010	0,012	0,025	0,050	0,075
99,9933	0,001	0,002	0,002	0,003	0,005	0,007	0,008	0,010	0,013	0,017	0,033	0,067	0,100
99,9900	0,002	0,003	0,003	0,005	0,008	0,010	0,012	0,015	0,020	0,025	0,050	0,100	0,150
99,9833	0,003	0,004	0,005	0,008	0,013	0,017	0,020	0,025	0,033	0,042	0,084	0,187	0,250
99,9800	0,004	0,005	0,006	0,010	0,015	0,020	0,024	0,030	0,040	0,050	0,100	0,200	0,300
99,9750	0,005	0,006	0,008	0,013	0,019	0,025	0,030	0,038	0,050	0,063	0,125	0,250	0,375
99,9667	0,007	0,008	0,010	0,017	0,025	0,033	0,040	0,050	0,067	0,083	0,167	0,333	0,500
99,9583	0,008	0,010	0,013	0,021	0,031	0,042	0,050	0,063	0,083	0,104	0,208	0,417	0,625
99,9500	0,010	0,012	0,015	0,025	0,037	0,050	0,060	0,075	0,100	0,125	0,250	0,500	0,750
99,9333	0,013	0,017	0,020	0,033	0,050	0,067	0,080	0,100	0,133	0,167	0,333	0,667	1,000
99,9000	0,020	0,025	0,030	0,050	0,075	0,100	0,120	0,150	0,200	0,250	0,500	1,000	1,500
99,8333	0,033	0,042	0,050	0,083	0,125	0,167	0,200	0,250	0,333	0,417	0,834	1,667	2,500
99,8000	0,040	0,050	0,060	0,100	0,150	0,200	0,240	0,300	0,400	0,500	1,000	2,000	3,000
99,7500	0,050	0,063	0,075	0,125	0,188	0,250	0,300	0,375	0,500	0,625	1,250	2,500	3,750
99,6607	0,067	0,083	0,100	0,167	0,250	0,333	0,400	0,500	0,667	0,833	1,667	3,333	5,000
99,5800	0,084	0,105	0,126	0,210	0,315	0,420	0,500	0,630	0,840	1,050	2,100	4,200	6,300
99,5000	0,100	0,125	0,150	0,250	0,375	0,500	0,600	0,750	1,000	1,250	2,500	5,000	7,500
99,3333	0,133	0,167	0,200	0,333	0,500	0,667	0,800	1,000	1,333	1,667	3,334	6,667	10,00
99,0000	0,200	0,250	0,300	0,500	0,750	1,000	1,200	1,500	2,000	2,500	5,000	10,00	15,00
98,3300	0,334	0,418	0,500	0,835	1,253	1,670	2,004	2,505	3,340	4,175	8,350	16,70	25,00
98,0000	0,400	0,500	0,600	1,000	1,500	2,000	2,400	3,000	4,000	5,000	10,00	20,00	30,00
97,5000	0,500	0,625	0,750	1,250	1,875	2,500	3,000	3,750	5,000	6,250	12,50	25,00	37,50

Una dosis preferida de nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) del S(-) pramipexol puede ser inferior a 0,5 mg, preferiblemente inferior a 0,05 mg.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de la manera convencional por cualquier vía por la que son activos. La administración puede ser sistémica, tópica, u oral. Por ejemplo, la administración puede ser por las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, oral, bucal, u ocular, o intravaginalmente, intravesicularmente, por inhalación, por inyecciones depot, o por implantes, pero sin limitarse a estas vías. Por tanto, los modos de administración para los compuestos de la presente invención (ya sea solos o en combinación con otros productos farmacéuticos) pueden ser, pero sin limitarse a ellos, sublingual, inyectable (incluyendo las formas de acción corta, depot, implantes y pellets inyectados subcutáneamente o intramuscularmente), o mediante el uso de cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales, supositorios rectales, dispositivos intrauterinos, y formas transdérmicas tales como parches y cremas.

- 15 La dosis del R(+) pramipexol que se puede administrar a un paciente que lo necesite puede variar entre 0,1 mg/kg al día y 1000 mg/kg al día. Esta dosis se puede administrar como una única dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis que se administran a lo largo del día, tal como 1 a 5 dosis. La vía de administración puede incluir la vía oral, sublingual, transdérmica, rectal, o cualquier vía parenteral accesible. Los expertos en la técnica conocerán y apreciarán las dosis y el tiempo de dichas dosis a administrar a un paciente que lo necesite. La dosis y la duración de tratamiento pueden variar, y se pueden basar en la evaluación de un experto en la técnica fundada en la vigilancia y medida de las mejoras de los tejidos neuronales y no neuronales. Se puede hacer esta evaluación basándose en signos físicos externos de mejora, tales como un aumento de control muscular, o en signos o marcadores fisiológicos internos. La dosis puede depender también de la afección o enfermedad a tratar, del grado de la afección o enfermedad a tratar y además de la edad y peso del paciente.

- 25 Los modos específicos de administración dependerán de la indicación. La selección de la vía específica de administración y el régimen posológico pueden ser ajustados o valorados por el clínico según métodos conocidos por los clínicos con el fin de obtener la respuesta clínica óptima. La cantidad de compuesto a administrar puede ser aquella cantidad que es terapéuticamente eficaz. La dosis a administrar puede depender de las características del sujeto a tratar, por ejemplo, el sujeto particular animal o humano tratado, su edad, peso, salud, tipos de tratamientos concurrentes, si los hubiera, y la frecuencia de tratamientos, y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica (por ejemplo, por el médico).

- 30 Una vía de administración preferible de las composiciones de la presente invención puede ser la vía oral, siendo una vía más preferible la administración en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos para chupar y similares. En las realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se pueden formular como comprimidos para

administración oral. Un comprimido se puede fabricar por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. El recubrimiento puede estar adaptado para liberar el compuesto activo según un patrón predeterminado (por ejemplo, con el fin de conseguir una formulación de liberación controlada) o puede estar adaptado para no liberar el compuesto activo hasta después de su paso por el estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo, basado en copolímero de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, shellac, y/o etilcelulosa). Además, se puede emplear un material para retrasar el tiempo tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las composiciones sólidas en comprimidos pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos indeseados, (por ejemplo, degradación química anterior a la liberación del fármaco activo).

Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención y un vehículo adecuado pueden ser también cualquier serie de formas farmacéuticas sólidas que incluyen, pero sin limitarse a ellos, comprimidos, cápsulas, sellos, pellets, píldoras, polvos y gránulos; formas farmacéuticas tópicas que incluyen, pero sin limitarse a ellas, soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, formas farmacéuticas semi-sólidas, pomadas, pastas, cremas, geles y gelatinas, y espumas; y formas farmacéuticas parenterales que incluyen, pero sin limitarse a ellas, soluciones, suspensiones, emulsiones, y polvo seco; que comprenden una cantidad eficaz de un polímero o copolímero de la presente invención. Es conocido también en la técnica que los ingredientes activos pueden estar contenidos en tales formulaciones con diluyentes, agentes de carga, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, humidificantes, solubilizantes, conservantes y similares, farmacéuticamente aceptables. Los medios y métodos para administración son conocidos en la técnica y un técnico se puede dirigir a diferentes referencias farmacológicas como guía. Por ejemplo, se pueden consultar *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980).

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en embolada o por perfusión continua. Los compuestos se pueden administrar por perfusión continua a lo largo de un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando estos compuestos con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Como se usa en esta memoria, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un sólido inerte, un agente de carga líquido semi-sólido, un diluyente, material de encapsulación, auxiliares de formulación de cualquier tipo, o simplemente un medio acuoso estéril, tal como solución salina, no tóxicos. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables son los azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, excipientes tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados tales como carboximetil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto pulverizada; malta, gelatina, talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol, polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica, solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Tales excipientes hacen posible que los compuestos de la invención sean formulados como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, mezclas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener añadiendo un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes de carga

- tales como azúcares, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, lactosa, sacarosa, manitol, y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y polivinilpirrolidona (PVP), pero sin limitarse a ellos. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinil-pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato de sodio, pero sin limitarse a ellos.
- 5
- Los núcleos de grageas se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentrado, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.
- 10
- Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen, pero sin limitarse a ellas, cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un agente de carga tal como, por ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como, por ejemplo, almidones, y/o lubricantes tales como, por ejemplo, talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. En adición, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.
- 15
- Las formulaciones para uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.
- 20
- Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido presente en la naturaleza, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácido grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácido grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácido grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.
- 25
- 30
- Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados antes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.
- 35
- 40
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Son ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 45
- La composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser las gomas presentes en la naturaleza, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos presentes en la naturaleza, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.
- 50
- Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.
- 55

Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tener la forma de comprimidos, *flash melts* o comprimidos para chupar formulados de cualquier manera convencional.

5 Para administración por inhalación, los compuestos para uso según la presente invención se administran convenientemente en la forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para dispensar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvos del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 En adición a las formulaciones descritas previamente, los compuestos de la presente invención se pueden formular también como una preparación depot. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular.

Las inyecciones depot se pueden administrar a intervalos de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses o más largos. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o con resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

20 En la administración transdérmica, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, se pueden aplicar a un emplasto, o se pueden aplicar mediante sistemas terapéuticos transdérmicos, que son consecuentemente suministrados al organismo.

25 Las composiciones farmacéuticas y terapéuticas de los compuestos pueden comprender también vehículos o excipientes adecuados sólidos o en fase de gel. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen pero sin limitarse a ellos carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares diferentes, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como, por ejemplo, polietilenglicoles.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en combinación con otros ingredientes activos, tales como, por ejemplo, adyuvantes, inhibidores de la proteasa, u otros fármacos o compuestos compatibles en los que se ve que tal combinación es deseable o ventajosa para alcanzar los efectos deseados de los métodos descritos aquí.

Diferentes aspectos de la presente invención serán ilustrados con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1 de referencia

Medida de las afinidades del receptor de dopamina para los enantiómeros R(+) y S(-) de pramipexol.

35 El enantiómero S(-) de pramipexol ha sido históricamente bien caracterizado como un ligando del receptor de dopamina de alta afinidad en los receptores D₂ (ambas isoformas S y L), D₃ y D₄, aunque la afinidad más alta se ve para el subtipo de receptor D₃. La afinidad de ligando del receptor de dopamina de S(-) pramipexol deducida de varios ensayos clínicos y publicaciones de revistas ha sido tabulada (se reproducen los datos en la Tabla 2). Aunque las condiciones en las que se llevó a cabo cada estudio o experimento son ligeramente diferentes, y se usaron diferentes radio-ligandos, los datos muestran afinidades comparables para los diferentes receptores de dopamina.

40 Estudios sobre la afinidad para el receptor de dopamina del enantiómero R(+) de pramipexol se muestran también en la Tabla 2. Estos datos demuestran un diferencia inesperadamente grande en las afinidades de los dos enantiómeros de pramipexol para todos los receptores de dopamina, demostrando el enantiómero R(+) aproximadamente 5.000 veces menos afinidad para el subtipo de receptor D₃ que el enantiómero S(-), y una afinidad >10.000 veces más baja para los subtipos de receptor D_{2L} y D_{2S}.

45

Tabla 2: Afinidad comparativa para el receptor de dopamina humano de los enantiómeros de pramipexol

Receptor	S(-) pramipexol *	R(+) pramipexol **	
	K _i (nM)	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM)
D ₁	>50.000	>100.000	>100.000
D _{2S}	2,2	29.000	87.000
D _{2L}	3,9	>100.000	>100.000
D ₃	0,5	2.700	12.000
D ₄	5,1	8.700	22.000
D ₅	>50.000	>100.000	>100.000

*Datos históricos

** Datos de los presentes estudios

5 El R(+) pramipexol fue suministrado como polvo seco al contratista de investigación Cerep por el fabricante AMRI. Se prepararon soluciones de R(+) pramipexol a partir de soluciones stock en DMSO. Se ensayaron ocho concentraciones: 50 nM, 100 nM, 500 nM, 1 µM, 5 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM. Estas concentraciones se ensayaron en líneas celulares CHO (ovario de hámster chino) o HEK293 (riñón embrionario humano) que expresan los receptores de dopamina humanos clonados (D₁, D_{2S}, D_{2L}, D₃, D₄, D₅). El radio-ligando en cada caso fue [³H] espiperona o [³H] SCH23390 (un antagonista clásico del receptor de dopamina D₁ hidrocloreto de R-(+)-7-cloro-8-hidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina), ambos antagonistas a 0,3 nM. La incubación duró 60 minutos, y se recogieron los datos de 2 repeticiones utilizando el recuento por centelleo. Los resultados de grupo para la interacción de R(+) pramipexol con cada receptor se expresan como ambos, IC₅₀ y K_i en la Tabla 2.

15 Estos datos indican que los valores K_i de pramipexol para estos receptores son más grandes, multiplicados por un factor de al menos 1000 para el enantiómero R(+) cuando se comparan con los valores históricos publicados para el enantiómero S(-). Estos datos sugieren también que si la afinidad por el receptor de dopamina es el factor principal que contribuye a limitar la tolerancia a la dosis del enantiómero S(-), entonces las preparaciones puras del enantiómero R(+) deberían tener una dosis máxima tolerada (MTD) y/o una dosis de nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) de al menos 1000 veces mayor que la MTD y/o el NOAEL del enantiómero S(-). Por lo tanto, incluso una pequeña contaminación de las composiciones de R(+) pramipexol de la presente invención por el enantiómero S(-), a niveles tan bajos como 0,5 % o menos, pueden lograr los valores de MTD y NOEL observados.

Ejemplo 2 de referencia

Estudios *in vivo* para determinar la MTD y el NOAEL en perros para preparaciones con 100 % de pureza de los enantiómeros R(+) y S(-) de pramipexol, y una mezcla (R 99,5 %/S 0,5 %)

25 El siguiente estudio *in vivo* en perros beagle se realizó para comprobar la hipótesis de que la gran diferencia observada en las afinidades de unión al receptor para los enantiómeros R(+) y S(-) de pramipexol se traduciría en una gran diferencia observada en la dosis máxima tolerada (MTD) observada y/o en el nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) de los dos enantiómeros. Se administraron a los perros preparaciones de cada enantiómero preparado como un compuesto altamente purificado (preparaciones con el 100 % de pureza (dentro de los límites de detectabilidad analítica)), o una preparación del enantiómero R(+) contaminado con el 0,5 % del enantiómero S(-) de pramipexol.

35 Se utilizaron en este estudio tres grupos de cuatro perros beagle machos que habían sido sometidos a experimentos previos. Se administró a cada grupo varias dosis del enantiómero R(+) o del enantiómero S(-) preparado como un compuesto altamente purificado, o como una preparación del enantiómero R(+) contaminado con el 0,5 % del enantiómero S(-) de pramipexol. Se administraron las dosis oralmente mediante sonda y se hicieron observaciones clínicas continuamente después de la administración: observaciones cada hora durante las primeras cuatro horas, y después dos veces al día observaciones diarias durante la duración del intervalo inter-dosis o post-dosis. Se hicieron observaciones de signos clínicos, mortalidad, lesiones y disponibilidad de alimentos y agua. Los animales se dejaron en ayunas durante 24 horas antes de la administración. Los perros en cada grupo se expusieron solamente a un fármaco, o a la combinación; cada dosis se administró solamente una vez, con una dosis subsiguiente administrada después de un período de recuperación de 4 días. Los datos se resumen en la Tabla 3.

45 Se estableció un nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) a un nivel de dosis de 25 mg/kg para el enantiómero R(+) cuando se administró a perros que habían sido sometidos a experimentos previos, mientras que el nivel de dosis de 75 mg/kg se puede considerar una dosis máxima tolerada (MTD) en perros que han sido sometidos a experimentos previos. Para el enantiómero S(-), se encontró un NOAEL de 0,00125 mg/kg y una MTD de 0,0075 mg/kg. Para la composición que contiene una mezcla de los dos enantiómeros (99,5 % de R(+) pramipexol y 0,5 % de S(-) pramipexol), se encontró que el NOAEL era 0,25 mg/kg, que corresponde a una dosis de 00125 mg/kg del enantiómero S(-), mientras que la MTD es 1,5 mg/kg, que corresponde a una dosis de 0,0075 mg/kg del

enantiómero S(-). Estos datos indican que el NOAEL para el enantiómero R(+) de pramipexol es aproximadamente 20.000 mayor que para el enantiómero S(-) en perros que han sido sometidos a experimentos previos, mientras que la MTD es aproximadamente 10.000 veces mayor.

5

Tabla 3: Observaciones clínicas en perros beagle machos durante la administración de composiciones de pramipexol

RESUMEN DE HALLAZGOS CLÍNICOS*									
	DOSIS (mg/Kg)								
	7,5 R(+) (Día 1)	25 R(+) (Día 4)	75 R(+) (Día 8)	0,0075 S(-) (Día 1)	0,025 S(-) (Día 4)	0,00125 S(-) (Día 8)	1,5 mezcla** (Día 1)	5 mezcla (Día 4)	0,25 mezcla (Día 8)
Comportamiento/Actividad									
Actividad disminuida	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	0/4	4/4	4/4	0/4
Convulsiones – clónicas	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Salivación	0/4	0/4	3/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Temblores	0/4	0/4	4/4	1/4	3/4	0/4	1/4	2/4	0/4
Excreción									
Emesis	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	0/4	1/4	3/4	3/4
Heces duras	1/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Heces mucoides	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4
Heces blandas	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4	1/4
Heces acuosas	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4
Aspecto externo									
Lagrimeo	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Ojo/Ocular									
Pupilas dilatadas	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Pelaje/piel									
Piel caliente al tacto	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

*Número de animales afectados/Número total de animales

**Mezcla de 99,5 % de R(+) pramipexol y 0,5 % de S(-) pramipexol.

10

Los datos presentados en la Tabla 3 indican que las afinidades del receptor identificadas (véase la Tabla 3) contribuyen en una forma sencilla a las diferencias observadas en la MTD y en la dosis NOAEL para los enantiómeros R(+) y S(-) de pramipexol. Estos datos indican también que la pureza quiral para el enantiómero R(+) de pramipexol en realizaciones de las composiciones de la presente invención (véase la Tabla 1) puede ser necesario que sea superior a 99,9 %, dependiendo de la dosis total final, para evitar los efectos colaterales adversos del S(-) pramipexol, mientras todavía se consiga una cantidad terapéuticamente eficaz del S(-) pramipexol.

15

Además, los datos de la Tabla 3 demuestran que el NOAEL y la MTD para la composición de combinación (99,5 % de R(+) pramipexol y 0,5 % de S(-) pramipexol) se pueden determinar directamente por la dosis del enantiómero S(-) en la composición. Por lo tanto, una pequeña contaminación (porcentaje fraccionario) de una composición de R(+) pramipexol por el enantiómero S(-) puede reducir la MTD y el NOEL de la composición. Por ejemplo, en estos experimentos, la MTD de pramipexol se redujo de 75 mg/kg para el enantiómero R(+) a una dosis total de 1,5 mg/kg de la composición mixta (un factor de 50), y el NOAEL se redujo de 25 mg/kg a 0,25 mg/kg, respectivamente (un factor de 100). Puesto que el aumento de la MTD y el NOAEL se puede predecir por la dosis del enantiómero S(-) de pramipexol en la mezcla, el aumento para cualquier mezcla desconocida se puede calcular basándose en el porcentaje de contaminación del R(+) pramipexol por el enantiómero S(-), con respecto a la MTD y el NOAEL para el S(-) pramipexol. Esto indica que cualquier contaminación de una solución de dosificación de R(+) pramipexol con S(-) pramipexol tendrá un efecto medible sobre estos indicadores de tolerabilidad de dosis.

20

Ejemplo 3 de referencia

Este ejemplo es un estudio cualitativo sobre la disolución de cápsulas de multicomponentes a modo de ejemplos que contienen R(+) pramipexol y S(-) pramipexol.

Materiales.

- 5 Formulación del fármaco. La formulación del fármaco consistió en dos cápsulas, una cápsula exterior llena con 100 mg de R(+) pramipexol y una cápsula interior más pequeña llena con celulosa microcristalina y 2 mg de S(-) pramipexol. Knopp proporcionó a AMRI una solución de 100 mg/mL de S(-) pramipexol en agua que fue usada para llenar la cápsula interior, el blanco de las cápsulas interior y exterior para analizar el punto de ruptura, y las cápsulas de combinación exploratorias (100 mg de R(+) pramipexol y 50 mg de S(-) pramipexol) para el ensayo de disolución.
- 10 En fase normal, se usó HPLC quiral para hacer seguimiento de la liberación de R(+) pramipexol y S(-) pramipexol en fluido gástrico simulado (SGF).

- 15 Concentración de la solución interior. La concentración de la solución de 100 mg/mL de S(-) pramipexol en agua (lote n° 084-126D) se verificó comparando el área de respuesta de la HPLC del pico de S(-) pramipexol con la de una muestra conocida de S(-) pramipexol (AMRI lote n° 06MRR122A). Se calculó que la concentración de S(-) pramipexol en 084-126D era de 99,03 mg/mL (99 % de la concentración teórica).

- 20 Estudio de disolución. Se preparó SGF (pH=1,2) diluyendo 1 g de cloruro de sodio y 7 mL de HCl concentrado hasta 1 L con agua de grado HPLC. El experimento de disolución se realizó como sigue: una cápsula de combinación exploratoria se puso en 10 mL de SGF y se agitó en condiciones ambientales a 600 RPM durante 60 minutos. Se tomaron alícuotas de 100 µL del mismo vaso de muestra a diferentes puntos de tiempo. Las muestras de 100 µL de solución SGF se evaporaron utilizando una purga de nitrógeno y calor y los residuos se disolvieron en el diluyente de HPLC y se filtraron a través de filtros de jeringa de 0,45 µm. Se calcularon las concentraciones de los enantiómeros R(+) pramipexol y S(-) pramipexol en el vaso de la muestra comparando la respuesta de área por HPLC de cada enantiómero con la de los estándares conocidos. Este experimento se realizó por duplicado (experimentos número SGF (1) (véase la Tabla 4) y número SGF (2) (véase la Tabla 5)) y los resultados se proporcionan también en valores medios (véase la Tabla 6). Las tablas y figuras que siguen resumen los resultados de estos experimentos.
- 25

Tabla 4: Experimento con SGF (1)

Punto de tiempo (minutos)	Concentración de R(+) pramipexol en el vaso de SGF (1) (mg/mL)	Concentración de R(-) pramipexol en el vaso de SGF (1) (mg/mL)
3	0	0
4	$1,824 \times 10^{-3}$	0
6	$4,259 \times 10^{-2}$	0
8	6,441	0
10	8,443	$6,978 \times 10^{-3}$
11	8,746	$8,956 \times 10^{-3}$
12	8,767	$1,083 \times 10^{-2}$
14	9,236	$1,534 \times 10^{-3}$
15	9,510	$1,769 \times 10^{-2}$
17	9,398	$2,157 \times 10^{-2}$
18	9,127	$2,223 \times 10^{-2}$
20	9,457	$2,733 \times 10^{-2}$
25	9,579	$3,764 \times 10^{-2}$
30	9,894	$4,890 \times 10^{-2}$
60	9,530	$5,197 \times 10^{-2}$
4320	3,624	$9,367 \times 10^{-2}$

Tabla 5: Experimento con SGF (2)

Punto de tiempo (minutos)	Concentración de R(+) pramipexol en el vaso de SGF (2) (mg/mL)	Concentración de R(-) pramipexol en el vaso de SGF (2) (mg/mL)
3	0	0
4	$2,245 \times 10^{-3}$	0
6	$9,370 \times 10^{-2}$	0
8	8,250	0
10	8,787	0
11	9,131	$5,803 \times 10^{-3}$
12	9,086	$8,460 \times 10^{-3}$
14	9,092	$1,466 \times 10^{-2}$
15	9,416	$1,770 \times 10^{-2}$
17	9,477	$2,196 \times 10^{-2}$
18	9,390	$2,365 \times 10^{-2}$
20	9,493	$2,867 \times 10^{-2}$
25	9,641	$3,721 \times 10^{-2}$
30	9,406	$4,242 \times 10^{-2}$
60	8,725	$6,110 \times 10^{-2}$
4320	4,702	$9,250 \times 10^{-2}$

Tabla 6: Valores medios para los experimentos con SGF (1) y SCF (2)

Punto de tiempo (minutos)	Concentraciones medias de R(+) pramipexol (mg/mL)	Concentraciones medias de R(-) pramipexol (mg/mL)
3	0	0
4	0,002035	0
6	0,068145	0
8	7,345500	0
10	8,615000	0,003489
11	8,938500	0,007380
12	8,926500	0,009645
14	9,164000	0,015000
15	9,463000	0,017695
17	9,437500	0,02176
18	9,258500	0,022940
20	9,475000	0,028000
25	9,610000	0,037425
30	9,650000	0,045660
60	9,127500	0,056535
4320	4,163000	0,093085

- 5 Discusión. Estos dos experimentos demostraron que hubo una diferencia de tiempo entre la liberación de R(+) pramipexol y la liberación de S(-) pramipexol desde las cápsulas de combinación exploratorias. La liberación de R(+) pramipexol fue lenta al principio pero aumentó rápidamente después de 6 minutos. La concentración de R(+) pramipexol se estabilizó después de 11 minutos. La liberación de S(-) pramipexol fue lenta y gradual y no llegó a completarse después de una hora. Esto llevó a las relaciones enantioméricas observadas de >100:1. Se tomó una muestra final de 100 μ L de cada vaso aproximadamente a las 72 horas (4320 minutos). Ambas muestras presentaron una reducción en la concentración de R(+) pramipexol y un ligero aumento en la concentración de S(-) pramipexol. Se cree que la reducción de la concentración de R(+) pramipexol fue debida a una ligera degradación, ya que las muestras fueron dejadas inadvertidamente en la mesa del laboratorio en un vial transparente.

- 15 Aunque la presente invención ha sido descrita en considerable detalle con referencia a ciertas realizaciones preferidas de la misma, son posibles otras versiones. Por lo tanto el espíritu y el alcance de las reivindicaciones adjuntas no se deben limitar a la descripción y las versiones preferidas contenidas dentro de esta memoria descriptiva

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de multicomponentes que comprende un primer componente y un segundo componente, donde dicho primer componente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y dicho segundo componente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol, donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 50 mg a 5000 mg y donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol es 1,5 mg más/menos 10 %.
- 10 2. Una composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicho primer componente que comprende R(+) pramipexol es una formulación de liberación inmediata y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol es una formulación de liberación inmediata.
- 15 3. Una composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicho primer componente que comprende R(+) pramipexol es una formulación de liberación inmediata y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol es una formulación de liberación sostenida.
4. Una composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicho primer componente que comprende R(+) pramipexol es una formulación de liberación sostenida y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol es una formulación de liberación inmediata.
- 20 5. Una composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicho primer componente que comprende R(+) pramipexol es una formulación de liberación sostenida y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol es una formulación de liberación sostenida.
6. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración entérica.
7. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 6, en la que dicha administración entérica se selecciona entre oral, rectal o intranasal.
8. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración oral.
- 25 9. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 6, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes se selecciona entre un comprimido, una cápsula, y un líquido.
10. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es un comprimido bicapa.
- 30 11. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es una cápsula.
12. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración tópica.
13. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración parenteral.
- 35 14. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 300 miligramos a 1500 miligramos, más/menos 10 %.
15. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 500 miligramos a 1000 miligramos, más/menos 10 %.
- 40 16. Una composición farmacéutica de multicomponentes que comprende un primer componente y un segundo componente, donde dicho primer componente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol y dicho segundo componente comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol, donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 100 mg a 3000 mg y donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de S(-) pramipexol es 4,5 mg más/menos 10 %, al día, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 45 17. Una composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicho primer componente que comprende R(+) pramipexol es una formulación de liberación inmediata y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol es una formulación de liberación sostenida.

18. Una composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicho primer componente que comprende R(+) pramipexol es una formulación de liberación sostenida y dicho segundo componente que comprende S(-) pramipexol es una formulación de liberación sostenida.
- 5 19. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración entérica.
20. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 19, en la que dicha administración entérica se selecciona entre oral, rectal o intranasal.
21. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración oral.
- 10 22. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 19, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes se selecciona entre un comprimido, una cápsula, y un líquido.
23. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es un comprimido bicapa.
- 15 24. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es una cápsula.
25. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración tópica.
26. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha composición farmacéutica de multicomponentes es adecuada para administración parenteral.
- 20 27. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 300 miligramos a 1500 miligramos, más/menos 10 %.
28. La composición farmacéutica de multicomponentes de la reivindicación 16, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de R(+) pramipexol es de 500 miligramos a 1000 miligramos, más/menos 10 %.