

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 745**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2003 E 03771959 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1536792**

54 Título: **Forma de dosificación de pramipexol una vez al día**

30 Prioridad:

**25.07.2002 US 398427 P**

**25.07.2002 US 398447 P**

**18.06.2003 US 479514 P**

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

**07.01.2014**

73 Titular/es:

**PHARMACIA LLC (100.0%)**

**100 Route 206 North  
Peapack NJ 07977, US**

72 Inventor/es:

**LEE, ERNEST J.;**

**BREDAEL, GERARD M.;**

**BALDWIN, JOHN R.;**

**COX, STEVEN R. y**

**HEINTZ, MARK J.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 436 745 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

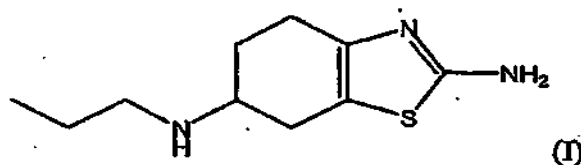
Forma de dosificación de pramipexol una vez al día

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas del agonista del receptor de dopamina, pramipexol y, más particularmente, a formas de dosificación de liberación sostenida adecuadas para la administración de pramipexol una vez al día.

**Antecedentes de la invención**

10 Pramipexol (I) es un agonista del receptor D<sub>2</sub> de dopamina útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Pramipexol en forma de su sal de dihidrocloruro está disponible en el mercado como comprimidos de Mirapex® de Pharmacia y Upjohn. Estos son comprimidos de liberación inmediata, con potencias de 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg y 1,5 mg, diseñados para la administración oral de un único comprimido tres veces al día para proporcionar una dosis diaria de 0,375 a 4,5 mg. Véase la 57ª edición de Physicians' Desk Reference (2003), 2768-2772. En el presente documento, las dosis están expresadas en cantidades de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol a menos que se especifique en contra; 1,0 mg de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol es equivalente a  
15 aproximadamente 0,7 mg de base de pramipexol.



20 Un régimen de dosificación de tres veces al día de comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol de liberación inmediata se tolera bien, pero el cumplimiento del paciente sería mucho mejor si fuera posible un régimen de una vez al día. A este respecto, se indicará que la indicación principal del fármaco, la enfermedad de Parkinson, es una aflicción que se convierte en más frecuente a medida que avanza la edad y a menudo va acompañada de disminución de la memoria. Un régimen de una vez al día sería especialmente útil para la mejora del cumplimiento entre los pacientes de edad avanzada.

25 En común con otros fármacos anti-enfermedad de Parkinson, el pramipexol tiene potencial para causar efectos secundarios no deseados. Se ha indicado que los efectos secundarios del pramipexol incluyen hipotensión ortostática, cuya incidencia está relacionada con la dosis. También existen informes de sujetos con medicación de pramipexol que experimentan mayor somnolencia, en particular "ataques de sueño". Dichos ataques implican que un sujeto se duerma mientras se encuentra en el ejercicio de actividades de la vida diaria, incluyendo la conducción de un vehículo de motor, dando como resultado accidentes, en algunas ocasiones. El desarrollo de una nueva forma de dosificación diaria de pramipexol debe tener en cuenta el potencial para causar dichos efectos secundarios, de modo  
30 que la nueva forma de dosificación, administrada una vez al día, se pueda tolerar al menos tan bien como la formulación de comprimidos de liberación inmediata actual, que se administra tres veces al día.

35 Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación de una vez al día de pramipexol adecuada para la administración oral. Es un objeto adicional proporcionar dicha forma de dosificación que tiene un potencial para los efectos secundarios no superior a un régimen de tres veces al día de comprimidos de liberación inmediata de pramipexol. Además es un objeto adicional identificar un perfil de liberación *in vitro* que sería característico de una forma de dosificación de pramipexol bien tolerada de una vez al día. Además es un objeto adicional identificar un perfil farmacocinético *in vivo* (PK) que sería coherente con la buena eficacia terapéutica sin causar una incidencia o gravedad inaceptable de los efectos secundarios. Además es un objeto adicional proporcionar formas de dosificación a modo de ejemplo que presentan dicha liberación *in vitro* y/o perfil PK *in vivo*.

40 En la literatura se han descrito formulaciones de liberación sostenida de muchos fármacos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.197.339 desvela un comprimido de liberación sostenida que comprende (Z)-2-butenodioato de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-ona (1:1) (maleato de sumanirol, el agonista del receptor D<sub>2</sub> de dopamina) en una matriz que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y almidón. Se desvela que el comprimido es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los almidones que se desvelan como  
45 adecuados en el mismo incluyen almidón pregelatinizado.

50 La Patente de Estados Unidos N° 5.458.887 desvela un comprimido de liberación controlada que comprende un núcleo osmótico que consiste en un fármaco en mezcla con un componente que se hincha en agua tal como HPMC u óxido de polietileno, y un revestimiento que comprende un polímero resistente al agua y una cantidad menor de un compuesto soluble en agua que actúa como un formador de poros. Después de la formación de los poros en el revestimiento por disolución del compuesto soluble en agua, se considera que el agente que se hincha en agua

expande el núcleo y proporciona una superficie rica en fármaco en contacto con el fluido gastrointestinal.

La Patente de Estados Unidos N° 5.656.296 desvela una formulación de liberación sostenida de control dual que comprende un núcleo que comprende un fármaco y un excipiente de bajo punto de fusión, y una capa de revestimiento sobre el núcleo que comprende un polímero insoluble en agua independiente del pH y un polímero formador de películas soluble en agua.

La solicitud de Patente Europea N° EP 0 933 079 desvela un almidón que se considera adecuado para preparar comprimidos que tienen dureza elevada aún capaz de rápida desintegración en un medio acuoso. La resistencia a la tracción de los comprimidos acabados se calcula a partir de la dureza.

Hubble y col. (1995), *Clinical Neuropharmacology* 18 (4), 338-347, describieron la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del pramipexol administrado tres veces al día en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana. Una revisión del uso de pramipexol en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana y avanzada ha sido publicado por Dooley y Markham (1998), *Drugs & Aging* 12 (6), 495-514. En la misma, no se hace divulgación de la formulación de administración de una vez al día o de liberación sostenida de pramipexol.

Más recientemente, Biglan y Holloway (2002), *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 3 (2), 197-210, hicieron una revisión del pramipexol y de su utilidad clínica en la enfermedad de Parkinson e indicaron que la dosificación diaria con comprimidos de Mirapex® es recomendada en pacientes con insuficiencia de la función renal, como se evidencia por un aclaramiento de creatinina de 15-34 ml/minuto. También indicaron que mientras que los agonistas del receptor de dopamina generalmente se han asociado con la hipotensión ortostática, el pramipexol no parece causar esta complicación más que el placebo en ensayos controlados aleatorios. En ellos se indica, sin embargo, que la evidencia a partir de dichos ensayos apoya el aumento de la incidencia de somnolencia en pacientes que se están tratando con pramipexol en la enfermedad de Parkinson temprana.

Las propiedades PK en estado estacionario de pramipexol, administrado tres veces al día en forma de comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol, fueron indicadas en Wright y col. (1997), *Journal of Clinical Pharmacology* 37, 520-525, quienes concluyeron que las características de PK en el estado estacionario eran lineales hasta una dosis diaria de 4,5 mg, tanto para hombres como para mujeres.

Las patentes y las publicaciones mencionadas anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia.

### **Sumario de la invención**

En la actualidad se proporciona una composición farmacéutica administrable por vía oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, presentando dicha composición un perfil de liberación *in vitro* tal como se establece en la reivindicación 1.

Además se proporciona la composición anterior para uso en un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que padece una afección o un trastorno para el que está indicado un agonista del receptor de dopamina, procedimiento que comprende la administración al sujeto por vía oral, no más de una vez al día.

La expresión "administrable por vía oral" en el presente documento significa adecuada para administración oral, que incluye por vía perioral e intra-oral (*por ejemplo*, sublingual o bucal), pero las composiciones de la presente invención están adaptadas principalmente para la administración perioral, es decir, para tragar. Cuando la composición está en forma de un artículo sólido individual tal como un comprimido o cápsula, típicamente se traga entero o partido, con la ayuda de agua o de otro fluido que se pueda beber.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de pramipexol en el presente documento es una cantidad de dosificación diaria que, cuando se administra como parte de un régimen, proporciona beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o un trastorno para el que está indicado un agonista del receptor de dopamina. Es probable que las cantidades adecuadas por dosis se encuentren en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg, por ejemplo aproximadamente 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0 o 4,5 mg, expresadas como equivalentes de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol.

Un "ensayo de disolución convencional" en el presente documento es un ensayo realizado de acuerdo con la 24ª edición de la Farmacopea de Estados Unidos (2000) (USP 24), páginas 1941-1943, usando el Aparato 1 que se describe en la misma, a una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de tampón de fosfato 0,05 M, pH 6,8, a 37 °C, u otras condiciones de ensayo sustancialmente equivalentes a éstas.

"Absorción" *in vivo* en el presente documento se refiere al porcentaje de pramipexol que penetra en el torrente sanguíneo, tal como se calcula convencionalmente a partir de los datos de un estudio PK convencional que implica la administración oral de una dosis única de pramipexol. Se entenderá que los datos PK están sujetos a la variación habitual observada en los datos biológicos, de este modo, los porcentajes de absorción que se han especificado anteriormente son medias de una población, típicamente al menos aproximadamente en un número de 8, de adultos

sanos individuales de acuerdo con la práctica estadística convencional.

Un "sujeto" en el presente documento es un animal de cualquier especie, preferentemente mamífero, más preferentemente un ser humano. Las afecciones y los trastornos en un sujeto para el que se dice, en el presente documento, que un agonista del receptor de dopamina está "indicado", no se limita a las afecciones y trastornos para los que se ha aprobado expresamente el agonista del receptor de dopamina por una autoridad reguladora, sino que también incluye otras afecciones y trastornos conocidos que un médico cree que son susceptibles de tratamiento con un agonista del receptor de dopamina. "Tratamiento" en el presente documento incluye el tratamiento profiláctico a menos que el contexto indique lo contrario.

Las composiciones de la invención presentan una serie de características y de beneficios sorprendentes e inesperados.

En primer lugar, las formas de dosificación de liberación sostenida se buscan típicamente cuando se desea permitir intervalos de tiempo más prolongados entre la dosificación de un fármaco que tiene una vida media corta en el plasma, debido, por ejemplo, a un metabolismo rápido, excreción u otras rutas de agotamiento. Entre los fármacos usados para tratar la enfermedad de Parkinson, la levodopa es un ejemplo bien conocido, que tiene una vida media de eliminación corta ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 1,5 horas. Véase Colosimo y De Michele (1999), *European Journal of Neurology* 6 (1), 1-21. Por el contrario, el pramipexol tiene una  $T_{1/2}$  de aproximadamente 9 a aproximadamente 14 horas, dependiendo del estudio en particular, y por este motivo no se esperaría que necesitara una atención especial a la formulación para permitir la dosificación de una vez al día.

En segundo lugar, el pramipexol, al menos en la forma de su sal de dihidrocloruro, tiene alta solubilidad en agua (aproximadamente 200 mg/ml a 24-25 °C). Los fármacos muy solubles en agua son típicamente difíciles de formular en forma de liberación sostenida debido a la tendencia del fármaco a lixiviarse rápidamente de la forma de dosificación después de la exposición a un medio acuoso tal como el fluido gastrointestinal.

En tercer lugar, como se demuestra en el presente documento, las formas de dosificación de pramipexol que tienen perfiles de liberación *in vitro* muy similares, tal como se caracteriza por los parámetros convencionales tales como el tiempo para alcanzar un 50 % o un 80 % de disolución, pueden tener, como se demuestra el presente documento, perfiles PK *in vivo* que se diferencian de formas muy significativas. Las diferencias en el perfil PK entre las formas de dosificación que tienen tiempos de disolución similares a un 50 % y un 80 % en un ensayo *in vitro* pueden definir la diferencia entre una forma de dosificación que cumple los criterios de la presente invención y una que no lo hace.

Este último hallazgo es especialmente inesperado a la luz de una correlación próxima *in vitro/in vivo* que es evidente para las formas de dosificación individual, como se demuestra en el presente documento. Se encuentra sorprendentemente que los datos para los puntos temporales iniciales (hasta aproximadamente 2 horas) y/o las velocidades de disolución inicial (hasta aproximadamente un 20 % de disolución) en el ensayo *in vitro* que se describe en el presente documento son indicativos de un perfil PK coherente con la presente invención. De este modo, una composición de pramipexol que presenta no más de aproximadamente un 20 % de disolución en un punto temporal de 2 horas en el ensayo *in vitro* es muy indicativo de un perfil PK *in vivo* deseable, mientras que una que presente una disolución precoz más rápida, incluso si los tiempos de disolución a un 50 % y a un 80 % no son diferentes, no es tan indicativo.

Estas y otras características, beneficios y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la divulgación que sigue a continuación.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un gráfico que muestra perfiles de disolución *in vitro* de tres formulaciones diferentes de comprimidos de liberación sostenida de 0,375 mg de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol, como se describe con más detalle en el Ejemplo 6.

La Figura 2 es un gráfico de un estudio PK humano que muestra la evolución en el tiempo de la concentración de pramipexol en plasma después de la administración oral de 0,375 mg de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol, en forma de comprimidos de liberación inmediata de 0,125 mg administrados tres veces a intervalos de 8 horas o como una dosis única de 0,375 mg de cada uno de tres comprimidos distintos de liberación sostenida, como se describe con más detalle en el Ejemplo 7.

La Figura 3 muestra la correlación *in vitro/in vivo* para los comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol del Ejemplo 1.

La Figura 4 muestra la correlación *in vitro/in vivo* para los comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol del Ejemplo 2.

La Figura 5 muestra la correlación *in vitro/in vivo* para los comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol del Ejemplo 5.

**Descripción detallada de la invención**

5 La composición de pramipexol de la invención presenta un perfil de liberación *in vitro* en el que, como promedio, no más de aproximadamente un 20 % del pramipexol se disuelve en 2 horas y en el que el tiempo para alcanzar una disolución de un 50 % es de al menos aproximadamente 4 horas después de la colocación de la composición en un ensayo de disolución convencional.

10 Para satisfacer el ensayo *in vitro*, como promedio, no más de aproximadamente un 20 % del pramipexol contenido inicialmente en la composición se debe disolver en 2 horas después de la colocación en un ensayo de disolución realizado de acuerdo con la USP 24 que usa un Aparato 1 a una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de tampón fosfato de 0,05 M, pH 6,8, a 37 °C, o en un ensayo sustancialmente equivalente. Preferentemente, no más de aproximadamente un 12 % del pramipexol se disuelve en 1 hora en dicho ensayo. El tiempo para alcanzar un 50 % de disolución es preferentemente de al menos 4 horas, más preferentemente de al menos aproximadamente 6 horas. El tiempo para alcanzar un 80 % de disolución es preferentemente de al menos aproximadamente 8 horas, más preferentemente de al menos aproximadamente 12 horas.

15 Es preferente que la composición, cuando se administra una vez al día, presente una biodisponibilidad, tal como se expresa convencionalmente por  $AUC_{0-48}$  o  $AUC_{0-\infty}$ , que es sustancialmente equivalente a la misma dosis diaria de una formulación de referencia de dihidrocloruro de pramipexol, por ejemplo los comprimidos de Mirapex®, administrados tres veces al día. En el presente contexto, "sustancialmente equivalente" significa que la biodisponibilidad de dicha composición preferente es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 veces la de la formulación de referencia.

20 Es preferente que la composición, que sigue a la administración de la dosis única de 0,375 mg (expresada como equivalentes de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol), presente una concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de pramipexol que no sea superior a aproximadamente 0,3 ng/ml. Cuando se administra una dosis más elevada, el límite superior preferente de  $C_{m\acute{a}x}$  es proporcionalmente más elevado, siendo conocido que la farmacocinética del pramipexol está relacionada con la dosis sustancialmente de forma lineal hasta una dosis diaria de 4,5 mg. Wright y *col.* (1997), en la obra citada.

Es preferente que la composición, que sigue a la administración de la dosis única, presente un tiempo para alcanzar una concentración máxima en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de pramipexol que sea de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente de al menos aproximadamente 8 horas.

30 Es especialmente preferente que la composición presente un perfil PK coherente con las concentraciones de plasma en el estado estacionario que tengan una relación de fluctuación que no sea sustancialmente más elevada que la de la formulación de referencia que se ha definido anteriormente. La relación de fluctuación (RF) se define mediante la siguiente ecuación:

$$RF = (C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n}) / C_{pro}$$

en la que  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{i}n}$  y  $C_{pro}$  son las concentraciones en plasma máxima, mínima y promedio respectivamente.

35 Preferentemente, el estudio PK usado para generar los parámetros que se han especificado anteriormente para una composición candidata se realiza de acuerdo con un protocolo que está aceptado generalmente en la técnica. Preferentemente, al menos 6, más preferentemente al menos 8, lo más preferentemente al menos 10 sujetos están inscritos en el estudio y reciben la composición candidata.

40 Una composición que tiene liberación *in vitro* y/o parámetros PK *in vivo* que se han especificado anteriormente es ventajosa al haber reducido el potencial para causar efectos secundarios indeseables que pueden estar relacionados con una combinación de  $C_{m\acute{a}x}$  elevada y  $T_{m\acute{a}x}$  corto, por comparación con otras formas de dosificación de una vez al día. Preferentemente, la incidencia de efectos secundarios no es mayor que con una forma de dosificación de liberación inmediata tal como los comprimidos de Mirapex® administrados en un régimen diario de tres veces al día. Más preferentemente, la incidencia de efectos secundarios es incluso más baja que con dicho régimen de liberación inmediata. Se contempla que estas ventajas se vuelvan más pronunciadas con el aumento de la dosificación diaria.

50 Una composición de la invención comprende pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de dosificación diaria terapéuticamente eficaz. Se entenderá que la mención del pramipexol o de otro agente farmacéutico activo en el presente documento incluye racematos, enantiómeros, polimorfos, hidratos y solvatos del mismo. El pramipexol se usa preferentemente en la forma de su enantiómero S, (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propilamino)-benzotiazol.

55 Es preferente el uso de una sal de pramipexol, especialmente una sal que presenta una solubilidad en agua de moderada a elevada. Las sales ilustrativas incluyen las preparadas usando los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-hidroxibenzoico, toluenosulfónico, fórmico, acético, propiónico, benzoico, antranílico, tartárico,

maleico, málico, cítrico, isocítrico, succínico, ascórbico, láctico, glicólico, glucónico, glucurónico, pirúvico, oxaloacético, fumárico, aspártico, glutámico, esteárico, salicílico, fenilacético, mandélico, pamoico, pantoténico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, ácidos  $\beta$ -hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Una sal preferente de pramipexol es la sal de dihidrocloruro, más preferentemente en la forma del monohidrato.

- 5 El pramipexol y las sales del mismo, que incluyen la sal de dihidrocloruro, útiles en el presente documento se pueden preparar mediante procedimientos conocidos *per se*, incluyendo los procedimientos que se desvelan en las patentes y en otra literatura relacionada con el pramipexol.

- 10 La composición puede tomar cualquier forma adecuada para la administración oral, pero se formula típicamente en forma de una unidad de dosificación sólida individual tal como un comprimido o una cápsula, en la que el pramipexol o la sal del mismo está presente en forma de partículas sólidas, y se formula en conjunto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan en parte para proporcionar un perfil de liberación coherente con los que se han definido anteriormente.

- 15 La cantidad de pramipexol presente en una composición de la invención es suficiente para proporcionar una dosis diaria en una o en una pequeña pluralidad, por ejemplo de una a aproximadamente 4, de unidades de dosificación a administrar en una vez. Preferentemente, la dosis diaria total se administra en una unidad de dosificación individual. Una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por unidad de dosificación, o de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 5 % en peso de la composición, generalmente será adecuada. Preferentemente, una cantidad de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mg, más preferentemente una cantidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg, de pramipexol por unidad de dosificación está presente. Las cantidades específicas por comprimido que se contemplan en el presente documento incluyen 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 y 4,5 mg de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol.

- 25 La formulación en particular seleccionada para el pramipexol no es crítica siempre y cuando consiga un perfil de liberación tal como se define en el presente documento. Dicho perfil se puede conseguir usando uno o más medios para modificar la liberación. Ilustrativamente, medios para modificar la liberación adecuados para su uso en una composición de la invención incluyen una matriz polimérica en la que el pramipexol está disperso; una capa o revestimiento para el control de la liberación que rodea toda la unidad de dosificación o las partículas, gránulos, perlas o zonas que contienen pramipexol dentro de la unidad de dosificación; y una bomba osmótica.

- 30 En una realización, la composición toma la forma de un comprimido que comprende pramipexol o una sal del mismo, disperso en una matriz que comprende un polímero hidrofílico y almidón. Preferentemente, el almidón tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 0,15 kN cm<sup>-2</sup> a una fracción sólida representativa del comprimido, por ejemplo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 0,85, ilustrativamente 0,8.

- 35 Los polímeros hidrofílicos útiles de acuerdo con la presente realización son materiales poliméricos farmacéuticamente aceptables que tienen un número suficiente y la distribución de los sustituyentes hidrofílicos tal como grupos hidroxilo y carboxilo para transmitir propiedades hidrofílicas al polímero en su conjunto. Los polímeros hidrofílicos adecuados incluyen, sin limitación, metil celulosa, HPMC (hipromelosa), carmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y carbómero (ácido poliacrílico). Se puede usar opcionalmente más de uno de dichos polímeros.

- 40 La HPMC es un polímero hidrofílico preferente. Están disponibles diversos tipos y calidades de HPMC. En una realización se usa la HPMC de tipo 2208, que reúne preferentemente las especificaciones expuestas en una farmacopea convencional tal como la USP 24. La HPMC de tipo 2208 contiene un 19-24 % en peso de metoxi y un 4-12 % en peso de sustituyentes hidroxipropoxi. Las HPMC especialmente adecuadas tienen una viscosidad nominal que varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 mPa s; ilustrativamente, una HPMC adecuada de tipo 2208 es una que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000, con una viscosidad medida de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 5.600 mPa s. Dicha HPMC está disponible, por ejemplo, como Methocel® K4MP, en Dow Chemical Co., y los productos sustancialmente equivalentes están disponibles en otros fabricantes.

- 50 La cantidad de polímero hidrofílico en la composición depende del polímero seleccionado en particular, del agente farmacéutico activo y del perfil de liberación sostenida deseada. Típicamente, sin embargo, el polímero hidrofílico está incluido en una cantidad de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 70 %, preferentemente de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 60 % y más preferentemente de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 50 %, en peso de la composición. En el caso ilustrativo de la HPMC de tipo 2208, una cantidad adecuada se encontrará generalmente en el intervalo de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 60%, preferentemente de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 50 %, por ejemplo aproximadamente un 40 %, en peso de la composición.

- 55 Se considera, sin quedar ligado a teoría alguna, que el polímero hidrofílico funciona para proporcionar la liberación extendida o sostenida del pramipexol, por ejemplo mediante la disolución gradual o por erosión del polímero en el tracto gastrointestinal.

Los almidones útiles en el presente documento incluyen almidones a partir de cualquier fuente botánica adecuada, por ejemplo maíz, trigo, arroz, tapioca, patata, etc. Los almidones preferentes tienen una relación relativamente elevada de amilosa a amilopectina, que contiene por ejemplo al menos aproximadamente un 20 %, más preferentemente de al menos aproximadamente un 25 % de amilosa. Es especialmente preferente el almidón pregelatinizado, que es un tipo de almidón modificado que se ha procesado para hacer al almidón más fluido y directamente compresible. Se pueden usar almidones pregelatinizados parcial o totalmente.

Se considera, sin quedar ligado a teoría alguna, que la función principal del almidón en una composición de la presente realización es en forma de un agente de unión. Un almidón que cumple el criterio preferente de resistencia a la tracción definido en el presente documento se denomina, en algunas ocasiones en el presente documento, "super aglutinante".

La cantidad de almidón en una composición de la presente realización es típicamente más elevada de lo que está presente convencionalmente en forma de un aglutinante en las formulaciones para comprimidos. Las cantidades adecuadas se encontrarán generalmente en el intervalo de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 75 % en peso. Preferentemente, la cantidad de almidón es de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 70 %, más preferentemente de aproximadamente un 45 % a aproximadamente un 65 %, por ejemplo aproximadamente un 50 %, en peso de la composición.

La resistencia a la tracción de una muestra de almidón se puede medir mediante cualquier ensayo adecuado. Los procedimientos ilustrativos de ensayo se describen en Hiestand y Smith (1984), Powder Technology 38, 145-159, y en Hiestand y Smith (1991), International Journal of Pharmaceutics 67, 231-246, siendo incorporados estos artículos en el presente documento por referencia.

Un ejemplo de un ensayo de resistencia a la tracción que se puede usar (denominado en el presente documento "ensayo de resistencia a la tracción triaxial") necesita la preparación de una serie de conglomerados de la muestra de almidón, seguido de la determinación de la resistencia a la tracción de los conglomerados usando un medidor de comprimidos multifunción informatizado (MTT). Los conglomerados se preparan con diversos grados de fuerza de compresión para proporcionar conglomerados que tienen un intervalo de fracción sólida. Como una formulación de comprimido de liberación sostenida tiene típicamente una fracción sólida de aproximadamente 0,8, es útil para preparar conglomerados que se aproximen a dicha fracción sólida.

La densidad absoluta de la muestra de almidón se puede determinar usando un picnómetro de helio y aire.

Una prensa para comprimidos triaxial controlada por ordenador se usa para preparar los conglomerados. La salida de tensión del punzón y las células de carga del troquel para comprimidos se ponen a cero primero. El punzón y el troquel se lubrican con polvo de estearato de magnesio y el conjunto del troquel se coloca en la prensa. Los parámetros de compresión y de descompresión se seleccionan en el ordenador. La cantidad deseada de almidón a compactar se pesa y se vierte en la cavidad del troquel. El lecho de polvo resultante se nivela con una espátula. El punzón se inserta en el troquel y se inicia el ciclo de compresión/descompresión controlado por ordenador.

Justo antes del final de la fase de compresión, se registra el espesor del conglomerado tal como se mide por LVDT. Al final de la fase de compresión, la fuerza de compresión final tal como se mide mediante el voltaje de la célula de carga del punzón.

Al final de la fase de descompresión, los pistones del punzón y del troquel se retraen. El conglomerado se retira del troquel y se inspeccionan los defectos, tales como grietas o perforaciones. Las grietas se pueden reducir mediante el aumento del tiempo de descompresión. Si el conglomerado está libre de defectos, su longitud, anchura, espesor y peso se miden para permitir el cálculo de la densidad aparente. La fracción sólida se calcula dividiendo la densidad absoluta mediante la densidad aparente.

En la preparación del MTT para la determinación de la resistencia a la tracción, se ejecuta un programa de software adecuado. La platina se atornilla a la célula de carga del MTT y el conjunto de resistencia a la tracción se desliza en el MTT frente a la platina. La señal de la célula de carga se controla mediante el ordenador y el desplazamiento en el punto cero en el acondicionador de la señal se ajusta para proporcionar un voltaje de línea de base positiva tan cerca de cero como sea posible. Una velocidad de avance se selecciona de modo que generará un tiempo constante de aproximadamente 15 segundos (normalmente, la velocidad seleccionada será de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 mm s<sup>-1</sup>).

El conglomerado a ensayar se coloca en el soporte del conjunto de resistencia a la tracción. El motor se inicia mediante el ordenador, conduciendo la platina hacia el conglomerado hasta que se detecta la superficie del conglomerado, y deteniendo la platina a unos pocos milímetros del conglomerado. El osciloscopio se acciona, para registrar la fuerza aplicada al conglomerado, y el motor se reinicia. La platina se impulsa al conglomerado hasta que se detecta una grieta, mediante la vista o mediante el sonido, y el motor se invierte inmediatamente.

La fuerza pico se registra a partir de la traza del osciloscopio. La resistencia a la tracción se calcula a partir de la fuerza de pico usando un software informático apropiado.

## ES 2 436 745 T3

- 5 A partir de varias ejecuciones usando conglomerados a un intervalo de fracciones sólidas de aproximadamente 0,8, los datos se representan gráficamente y se estima la resistencia a la tracción a una fracción sólida de 0,8. Si la resistencia a la tracción a una fracción sólida de 0,8 es aproximadamente  $0,15 \text{ kN cm}^{-2}$  o superior, se considera que la muestra de almidón es adecuada para su uso en la preparación de una composición de acuerdo con la presente realización de la invención.
- 10 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que un ensayo mucho más sencillo, uno que es más susceptible de aplicación en un entorno de producción, se puede usar para estimar la resistencia a la tracción de una muestra de almidón, en particular para determinar si la muestra de almidón tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente  $0,15 \text{ kN cm}^{-2}$  a una fracción sólida representativa de un comprimido de liberación sostenida deseada.
- 15 De acuerdo con este ensayo, los conglomerados de la muestra de almidón se preparan sobre una prensa convencional automatizada para comprimidos en un intervalo de fuerzas de compresión. Por ejemplo, se ha encontrado que una prensa Carver (*por ejemplo*, el Modelo 3888.1 DT0000) equipada con herramientas de cara plana de diámetro adecuado (*por ejemplo*, 25/81 cm o aproximadamente 0,7 cm para un conglomerado de 300 mg), funcionando con fuerzas de compresión de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 kN (de aproximadamente 900 a aproximadamente 3600 lbf) para un tiempo de permanencia de al menos aproximadamente 4 segundos proporciona resultados satisfactorios. Ilustrativamente, dichos conglomerados se pueden preparar a 1000, 1500, 2000 y 3000 lbf (4,45, 6,67, 8,90 y 13,34 kN). Preferentemente, se usa un tiempo de permanencia de al menos aproximadamente 10 segundos, más preferentemente de al menos aproximadamente 30 segundos, aún más preferentemente de al menos aproximadamente 60 segundos. Ilustrativamente, se ha encontrado que un tiempo de permanencia de 90 segundos proporciona resultados satisfactorios. Se miden exactamente peso, diámetro y espesor de cada conglomerado (alternativamente, se puede asumir que el diámetro es igual al de la herramienta) para permitir el cálculo de la densidad aparente y por tanto de la fracción sólida, densidad absoluta que se ha medido como se ha descrito anteriormente, por ejemplo por pycnometría de helio-aire.
- 20
- 25 La dureza de cada conglomerado preparado de este modo se determina después mediante cualquier ensayo adecuado de dureza de comprimidos, por ejemplo usando un medidor de dureza Key HT 500. La dureza es una medida de la fuerza necesaria para provocar la trituración del conglomerado, y se expresa típicamente en unidades tales como kilopondios (kp) o unidades de Strong-Cobb (SCU). Una dureza de aproximadamente 10,2 kp o de aproximadamente 14,4 SCU corresponde a una fuerza de 0,1 kN.
- 30 Para los fines presentes se considera que la resistencia a la trituración del conglomerado es equivalente a la resistencia a la tracción. De este modo, la resistencia a la tracción ( $\sigma_T$ , en  $\text{kN cm}^{-2}$ ) se puede calcular a partir de la ecuación

$$\sigma_T = 2F/\pi DH$$

- 35 en la que F es la fuerza necesaria para causar la trituración (en kN), D es el diámetro del conglomerado (en cm) y H es el espesor del conglomerado (en cm). Por ejemplo, un conglomerado con un diámetro de 0,7 cm y un espesor de 0,4 cm que tiene una dureza de 20 SCU (equivalente a una fuerza de 0,139 kN) tiene una resistencia a la tracción calculada de  $0,316 \text{ kN cm}^{-2}$ .
- 40 La relación entre la resistencia a la tracción y la fracción sólida se establece a continuación para la muestra de almidón. Esto se puede realizar mediante la representación de los datos de la resistencia a la tracción y la fracción sólida en un gráfico (la fracción sólida tiende a aumentar con el aumento de la fuerza de compresión durante la preparación del conglomerado) o mediante la realización de un análisis de regresión. A partir de esta relación, se puede estimar la resistencia a la tracción a un valor normalizado de la fracción sólida. El valor normalizado seleccionado es uno que es representativo de la fracción sólida de un comprimido de liberación sostenida deseada, *por ejemplo*, 0,8.
- 45 Cuando el material del conglomerado es almidón pregelatinizado, se ha encontrado que la resistencia a la tracción tal como se determina en un ensayo simple, como se ha descrito inmediatamente anteriormente, es sorprendentemente cercana a una medida de la resistencia a la tracción "real" tal como se determina mediante el procedimiento de ensayo de resistencia a la tracción triaxial que se ha descrito anteriormente, el cual a su vez es sustancialmente similar a los procedimientos conocidos en la técnica tal como el que se desvela en Hiestand y Smith (1984), *en la obra citada*.
- 50 También se ha encontrado que un tiempo de permanencia más largo (*por ejemplo*, 90 segundos) en el procedimiento de ensayo de la presente invención proporciona una mejor correlación con la resistencia a la tracción triaxial que un tiempo de permanencia muy corto (*por ejemplo*, 4 segundos). Véase el Ejemplo 1 que sigue a continuación y las Figuras 1 y 2.
- 55 Un almidón especialmente preferente tiene una resistencia a tracción de al menos aproximadamente  $0,175 \text{ kN cm}^{-2}$ , incluso más preferentemente de al menos aproximadamente  $0,2 \text{ kN cm}^{-2}$ , a una fracción sólida representativa de un



comprimido de liberación sostenida deseada.

Incluso entre los almidones pregelatinizados disponibles en el mercado, el tipo preferente de almidón para su uso en una composición de la presente realización, existe una variación considerable en la resistencia a la tracción. Los almidones pregelatinizados que no cumplen con el criterio establecido de resistencia a la tracción en el presente documento no se identifican fácilmente sin ensayos, por ejemplo, mediante un procedimiento como el que se ha desvelado anteriormente. Dichos almidones pregelatinizados generalmente no son adecuados para la fabricación a escala comercial de una formulación de comprimido matriz de liberación sostenida de pramipexol, debido a un problema tal como se expone inmediatamente a continuación.

Un comprimido sin revestir, o un núcleo de comprimido antes del revestimiento, que comprende almidón y un polímero hidrofílico que actúa como una matriz para un fármaco o un profármaco soluble en agua necesita tener una determinada dureza mínima para ser capaz de resistir la ruptura y/o el desgaste debido a las fuerzas mecánicas impuestas durante la operación de formación de comprimidos a alta velocidad (incluyendo todas las etapas hasta e incluyendo el llenado de los comprimidos en recipientes). La dureza mínima aceptable dependerá de un número de factores, incluyendo la intensidad de las fuerzas mecánicas, pero típicamente es de al menos aproximadamente 20 SCU, preferentemente de al menos aproximadamente 22 SCU, más preferentemente de al menos aproximadamente 24 SCU (aproximadamente 17 kp).

La dureza se puede aumentar mediante el aumento de la fuerza de compresión aplicada mediante la prensa para comprimidos, pero solamente hasta un determinado nivel. Al menos en el caso de los comprimidos, tal como se describe en el presente documento, por encima de una determinada fuerza de compresión, los aumentos adicionales en la fuerza de compresión proporcionan poco o ningún aumento adicional en la dureza del comprimido. En otras palabras, existe una dureza máxima alcanzable por la compresión de una composición en particular de almidón/polímero hidrofílico/principio activo. Un almidón que proporciona una dureza máxima no adecuada para resistir las fuerzas mecánicas de una operación de formación de comprimidos a alta velocidad no es adecuada para el presente fin. Como se muestra en la Figura 3, se ha encontrado que determinados almidones pregelatinizados proporcionan una dureza máxima de 20 SCU o inferior; éstos se han identificado ahora como almidones que tienen una resistencia a la tracción baja (0,1 kN cm<sup>-2</sup> o inferior de acuerdo con el procedimiento de ensayo de la invención que usa un tiempo de permanencia de 90 segundos).

Incluso si se puede conseguir una dureza máxima de al menos aproximadamente 20 SCU, con un almidón de baja resistencia a la tracción solamente se puede conseguir mediante el uso de fuerzas de compresión extremadamente elevadas. Un requisito para dichas fuerzas reduce la velocidad y la eficacia y aumenta el coste de una operación de formación de comprimidos y no es deseable por estas razones.

Cuando los comprimidos se someten a una etapa de procedimiento adicional después de la compresión, en particular una etapa de revestimiento, la exposición a las tensiones mecánicas aumenta en gran medida. De acuerdo con una realización preferente, por lo tanto, el comprimido de liberación sostenida de la invención comprende adicionalmente un revestimiento.

Particularmente para una sal muy soluble en agua tal como dihidrocloruro de pramipexol, a menudo una matriz de polímero hidrofílico no es adecuada para proporcionar la liberación sostenida de una duración lo suficientemente larga como para permitir la administración una vez al día. Se considera que dicha sal se lixivia de la matriz hidrofílica cuando se pone en contacto con un medio acuoso tal como el fluido gastrointestinal. Por lo tanto es deseable ralentizar el procedimiento de liberación del fármaco proporcionando un revestimiento que controle la administración alrededor del comprimido. Dicho revestimiento comprende típicamente un componente de polímero hidrofóbico o insoluble en agua tal como etilcelulosa junto con un componente hidrofílico formador de poros soluble en agua tal como HPMC.

Cuando se usa un almidón que tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 0,15 kN cm<sup>-2</sup>, preferentemente de al menos aproximadamente 0,175 kN cm<sup>-2</sup>, más preferentemente de al menos aproximadamente 0,2 kN cm<sup>-2</sup>, a una fracción sólida representativa del comprimido (*por ejemplo*, de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 0,85), se encuentra que la composición es especialmente adecuada para una operación de formación de comprimidos a alta velocidad que incluye una etapa de revestimiento del comprimido con una capa para el control de la liberación.

Las alternativas a la etilcelulosa y a la HPMC como componentes de una capa de revestimiento de liberación incluyen otros polímeros celulósicos (*por ejemplo*, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, *etc.*), acetato de polivinilo, polivinil pirrolidona, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico y ésteres de los mismos, polietilenglicol, carragenano y otras gomas, y similares.

Una capa para el control de la liberación, si está presente, constituye típicamente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 %, preferentemente de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 10 %, en peso del comprimido en conjunto. El componente hidrofóbico o insoluble en agua, comprende preferentemente etilcelulosa, que constituye típicamente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, preferentemente

de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 7 %, en peso del comprimido en conjunto. El componente formador de poros, que comprende preferentemente HPMC, está presente típicamente en una cantidad de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 50 %, preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 40 %, en peso del componente insoluble en agua o hidrofóbico.

- 5 El revestimiento, si está presente, puede contener opcionalmente excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables tales como agentes plastificantes, colorantes, *etc.*

Ilustrativamente, una capa para el control de la liberación en una cantidad de aproximadamente un 2,5% a aproximadamente un 5% en peso del núcleo del comprimido (*es decir*, el peso del comprimido excluyendo el revestimiento) comprende un material a base de etilcelulosa (*por ejemplo*, Surelease® de Colorcon) y un material formador de poros a base de HPMC (*por ejemplo*, Opadry® de Colorcon) en una relación de peso de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4:1.

- 10

Una capa o un revestimiento para el control de la liberación se debería aplicar con un espesor tan uniforme como fuera posible para proporcionar el control óptimo de la velocidad de liberación del pramipexol.

- 15 Alternativamente, o además, el comprimido de liberación sostenida de la invención comprende un revestimiento no funcional. Un revestimiento no funcional puede comprender un componente de polímero, por ejemplo HPMC, opcionalmente con otros ingredientes, por ejemplo uno o más plastificantes, colorantes, *etc.* La expresión "no funcional" en el presente contexto se refiere a que sustancialmente no tiene efecto en las propiedades de liberación del comprimido, y no se debería entender que implica que el revestimiento no sirve para ningún fin útil. Por ejemplo, dicho revestimiento puede transmitir un aspecto distintivo al comprimido, proporcionar protección frente al desgaste durante el envasado y el transporte, mejorar la facilidad al tragar, y/o tener otros beneficios. Un revestimiento no funcional se aplicaría en una cantidad suficiente para proporcionar la cobertura completa del comprimido. Típicamente, una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, más típicamente una cantidad de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 5 %, en peso del comprimido en conjunto, se encontrará adecuada.

- 25 Los comprimidos sin revestir y los núcleos de los comprimidos revestidos de la presente realización pueden contener opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables además de los componentes de almidón y de polímero hidrofílico que se han descrito anteriormente. Dichos excipientes incluyen sin limitación agentes de deslizamiento y lubricantes. También se pueden incluir otros excipientes convencionales conocidos en la técnica.

- 30 Un agente de deslizamiento se puede usar para mejorar las propiedades de flujo de polvo antes de y durante la formación de comprimidos y para reducir el apelmazamiento. Los agentes de deslizamiento adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, fosfato cálcico tribásico y similares. En una realización, se incluye dióxido de silicio coloidal en forma de un agente de deslizamiento en una cantidad de hasta aproximadamente un 2 %, preferentemente de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,6 %, en peso del comprimido.

- 35 Un agente lubricante se puede usar para potenciar la liberación de un comprimido a partir de un aparato en el que se forma, por ejemplo, mediante la prevención de la adherencia a la cara de un punzón superior ("separación") o de un punzón inferior ("pegado"). Los agentes lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de canola, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, aceite mineral, poloxámero, polietilenglicol, alcohol polivinílico, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc y similares. En una realización, se incluye estearato de magnesio como un agente lubricante en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 1,5 %, preferentemente de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 1 %, en peso del comprimido.

- 45 Los comprimidos pueden ser de cualquier tamaño y forma adecuados, por ejemplo redondos, ovales, poligonales o con forma de almohada, y opcionalmente llevar marcas superficiales no funcionales. Especialmente en el caso de los comprimidos revestidos, se diseñan preferentemente para que se traguen enteros y por lo tanto no están provistos típicamente con una marca de ruptura. Las composiciones unitarias de dosificación de la invención se pueden envasar en un recipiente, acompañadas de un prospecto en el envase que proporciona la información relevante tal como, por ejemplo, información de dosificación y administración, contraindicaciones, precauciones, interacciones entre fármacos y reacciones adversas.

- 50 Además se proporciona el uso de una composición en un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que padece una afección o un trastorno para el que está indicado un agonista del receptor D<sub>2</sub> de dopamina, procedimiento que comprende la administración por vía oral al sujeto, no más de una vez al día, en el que la composición farmacéutica administrable comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, presentando dicha composición un perfil de liberación *in vitro* en el que no más de aproximadamente un 20 % del pramipexol se disuelve en 2 horas y en el que el tiempo para alcanzar una disolución de un 50 % es de al menos 4 horas después de la colocación de la composición en un ensayo de disolución convencional tal como se define en el presente documento.

- 55 La composición es particularmente útil cuando la afección o el trastorno es la enfermedad de Parkinson o una

complicación asociada con ésta.

Las cantidades adecuadas de dosificación diaria de pramipexol incluyen 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 y 4,5 mg, expresadas en forma de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol.

**Ejemplos**

**5 Ejemplo 1 (comparativo)**

Los comprimidos de liberación sostenida de dihidrocloruro de pramipexol se prepararon teniendo las composiciones que se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Composición de los comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol del Ejemplo 1**

Ingrediente	Cantidad (mg)							
	0,375	0,75	1,5	3,0	4,5	0,375	0,375	4,5
monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol	0,375	0,75	1,5	3,0	4,5	0,375	0,375	4,5
HPMC de tipo 2208, 4000 mPas	140,0	140,0	140,0	140,0	140,0	70,0	157,5	157,5
almidón pregelatinizado	206,5	206,1	205,4	203,9	202,4	101,5	189,0	184,9
dióxido de silicio coloidal	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
estearato de magnesio	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Total	350	350	350	350	350	175	350	350

10 Todos los ingredientes excepto el agente lubricante (estearato de magnesio) se tamizaron para eliminar los grumos y se mezclaron completamente en una mezcladora de baja cizalla que funcionaba a 24 rpm durante 10-30 minutos. El agente lubricante se tamizó después en la mezcladora y los materiales se modificaron durante 2-5 minutos adicionales. La mezcla lubricada resultante se comprimió en comprimidos con forma de almohada de 350 mg usando una máquina para formación de comprimidos Kilian S100.

**Ejemplo 2**

15 Los comprimidos revestidos de liberación sostenida de dihidrocloruro de pramipexol se prepararon teniendo la composición que se muestran a Tabla 2.

**Tabla 2. Composición de los comprimidos revestidos del Ejemplo 2**

Ingrediente	Cantidad (mg)
monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol	0,375
HPMC de tipo 2208, 4000 mPa s	140,0
almidón pregelatinizado	206,5
dióxido de silicio coloidal	1,4
estearato de magnesio	1,75
núcleo total	350
material de revestimiento a base de etilcelulosa (Surelease®)	7,88
material de revestimiento a base de HPMC (Opadry®)	2,63
revestimiento total	10,5

20 Los núcleos del comprimido se prepararon exactamente como en el Ejemplo 1. Una solución de revestimiento se preparó como sigue a continuación. El material a base de HPMC, Opadry®, en una cantidad de 6,004 g se añadió a 106,682 g de agua y se mezcló durante 45 minutos para proporcionar una mezcla de HPMC. A continuación, 72,045 g de Surelease®, material a base de etilcelulosa, se añadieron a la mezcla de HPMC y se mezcló durante un periodo adicional de 30 minutos para proporcionar una solución de revestimiento.

25 La solución de revestimiento se aplicó a los núcleos del comprimido en una cantidad que proporcionó una ganancia de un 3 % en peso. Los comprimidos revestidos resultantes se curaron usando un Vector LCDS de 12 pulgadas (aproximadamente 30 cm) o en un recipiente para revestimiento Thomas Accela-Coata de 24 pulgadas (aproximadamente 60 cm) durante aproximadamente 15 minutos a una temperatura del lecho de al menos aproximadamente 70 °C. Después del curado, la temperatura se disminuyó durante un periodo de aproximadamente

8 minutos hasta una temperatura de agotamiento de aproximadamente 45 °C.

### Ejemplo 3

Los comprimidos revestidos de liberación sostenida de dihidrocloruro de pramipexol se prepararon teniendo la composición que se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Composición de los comprimidos revestidos del Ejemplo 3**

Ingrediente	Cantidad (mg)
monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol	0,375
HPMC de tipo 2208, 4000 mPa s	140,0
almidón pregelatinizado	206,5
dióxido de silicio coloidal	1,4
estearato de magnesio	1,75
núcleo total	350
material de revestimiento a base de etilcelulosa (Surelease®)	8,4
material de revestimiento a base de HPMC (Opadry®)	2,1
revestimiento total	10,5

- 5 Los núcleos del comprimido se prepararon exactamente como en el Ejemplo 1. Una solución de revestimiento se preparó como sigue a continuación. El material a base de HPMC, Opadry®, en una cantidad de 4,801 g, se añadió a 103,041 g de agua y se mezcló durante 45 minutos para proporcionar una mezcla de HPMC. A continuación, 76,819 g de Surelease®, material a base etilcelulosa, se añadieron a la mezcla de HPMC y se mezcló durante un periodo adicional de 30 minutos para proporcionar una solución de revestimiento.
- 10 El revestimiento hasta una ganancia de un 3 % en peso y el curado de los comprimidos revestidos se realizó exactamente como en el Ejemplo 2.

### Ejemplo 4

Los comprimidos revestidos de liberación sostenida de dihidrocloruro de pramipexol se prepararon teniendo la composición que se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4. Composición de los comprimidos revestidos del Ejemplo 4**

Ingrediente	Cantidad (mg)
monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol	0,375
HPMC de tipo 2208, 4000 mPa s	140,0
almidón pregelatinizado	206,5
dióxido de silicio coloidal	1,4
estearato de magnesio	1,75
núcleo total	350
material de revestimiento a base de etilcelulosa (Surelease®)	13,13
material de revestimiento a base de HPMC (Opadry®)	4,38
revestimiento total	17,5

- 15 Los núcleos del comprimido se prepararon exactamente como en el Ejemplo 1. Una solución de revestimiento se preparó como sigue a continuación. El material a base de HPMC, Opadry®, en una cantidad de 10,003 g, se añadió a 177,737 g de agua y se mezcló durante 45 minutos para proporcionar una mezcla de HPMC. A continuación, 120,03 g de Surelease®, material a base etilcelulosa, se añadieron a la mezcla de HPMC y se mezcló durante un periodo adicional de 30 minutos para proporcionar una solución de revestimiento.
- 20 El revestimiento hasta una ganancia de un 3 % en peso y el curado de los comprimidos revestidos se realizó exactamente como en el Ejemplo 2. Después de esta primera etapa de curado, el revestimiento se repitió para proporcionar una ganancia total de peso del comprimido de aproximadamente un 5 %, seguido de curado durante

aproximadamente 15 minutos a una temperatura del lecho de al menos aproximadamente 70 °C. Después del curado, la temperatura se redujo durante un período de tiempo de aproximadamente 8 minutos hasta una temperatura de agotamiento de aproximadamente 45 °C.

### Ejemplo 5

- 5 Los comprimidos revestidos de liberación sostenida de dihidrocloruro de pramipexol se prepararon teniendo la composición que se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5. Composición de los comprimidos revestidos del Ejemplo 5**

Ingrediente	Cantidad (mg)
monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol	0,375
HPMC de tipo 2208, 4000 mPa s	140,0
almidón pregelatinizado	206,5
dióxido de silicio coloidal	1,4
estearato de magnesio	1,75
núcleo total	350
material de revestimiento a base de etilcelulosa (Surelease®)	14,0
material de revestimiento a base de HPMC (Opadry®)	3,5
revestimiento total	17,5

- 10 Los núcleos del comprimido se prepararon exactamente como en el Ejemplo 1. Una solución de revestimiento se preparó como sigue a continuación. El material a base de HPMC, Opadry®, en una cantidad de 8,002 g se añadió a 171,735 g de agua y se mezcló durante 45 minutos para proporcionar una mezcla de HPMC. A continuación, 128,032 g de Surelease®, material a base etilcelulosa, se añadieron a la mezcla de HPMC y se mezcló durante un periodo adicional de 30 minutos para proporcionar una solución de revestimiento.

El revestimiento hasta una ganancia de un 5 % en peso y el curado de los comprimidos revestidos se realizó exactamente como en el Ejemplo 2.

### Ejemplo 6

- 15 Los perfiles de disolución de los comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol de cada uno de los Ejemplos 1, 2 y 5 se evaluaron en un ensayo convencional de disolución de USP *in vitro* en las siguientes condiciones. El aparato 1 de la USP se usó para agitar un medio de disolución (900 ml de tampón de fosfato 0,05 M a un pH de 6,8) a una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y una temperatura de 37 °C.

- 20 Los datos muestran en la Figura 1. El comprimido sin revestir del Ejemplo 1 y el comprimido del Ejemplo 2 que tiene un revestimiento de un 3 % que comprende un 25 % del formador de poros presentaban perfiles de disolución global muy similares. En una inspección minuciosa, sin embargo, se apreciará que el comprimido sin revestir del Ejemplo 1 mostraba una disolución inicial más rápida, tal como que, en 1 hora y 2 horas del tiempo de muestreo, el porcentaje disuelto era mayor que en el caso del comprimido revestido del Ejemplo 2. Por ejemplo, en 1 hora, el comprimido revestido del Ejemplo 2 mostró solamente un 11 % de disolución, mientras que el comprimido sin revestir del
- 25 Ejemplo 1 mostró un 15 % de disolución. Del mismo modo, en 2 horas, el comprimido revestido de Ejemplo 2 mostró no más de un 20 % de disolución, mientras que el comprimido sin revestir del Ejemplo 1 mostró un 24 % de disolución.

- 30 La disolución del comprimido del Ejemplo 5 que tiene un revestimiento de un 5 % que comprende un 20 % de formador de poros presentó un perfil de disolución mucho más lento que el del comprimido del Ejemplo 1 o el del comprimido del Ejemplo 2.

### Ejemplo 7

- 35 Un estudio *in vivo* se realizó en voluntarios humanos sanos para evaluar la biodisponibilidad del pramipexol formulado en forma de comprimidos de liberación sostenida o de liberación prolongada (XR) de los Ejemplos 1, 2 y 5 por comparación con un tratamiento de referencia con comprimidos de dihidrocloruro de pramipexol de liberación inmediata (IR), y para evaluar la seguridad de pramipexol cuando su perfil de absorción se altera tal como en estos comprimidos de liberación prolongada.

Procedimiento

El estudio siguió un diseño cruzado aleatorio, de 4 vías, de marca abierta y se realizó en sujetos masculinos y femeninos sanos con edades variables entre 18 y 55 años. Los sujetos recibieron cada uno de los cuatro tratamientos durante el curso del estudio, que se realizó en un solo centro. Se incluyeron un total de 12 sujetos. Se mantuvieron en ayunas durante una noche y después se les administró una dosis oral de 0,375 mg de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol. En caso de la formulación de IR, que se proporcionó en forma de comprimidos de Mirapex®, se administraron tres dosis divididas igualmente de 0,125 mg cada una a intervalos de 8 horas, comenzando por la mañana. En el caso de las formulaciones de XR de los Ejemplos 1, 2 y 5, se administró por la mañana un único comprimido de 0,375 mg. Se tomaron muestras de sangre en serie durante un periodo de 48 horas para la evaluación PK. Los sucesos adversos se registraron durante el mismo periodo de 48 horas.

Las concentraciones de pramipexol en plasma se cuantificaron mediante un procedimiento de HPLC-MS/MS, se validaron durante el ensayo en el intervalo de 0,05-15 ng/ml. Todas las ejecuciones encontraron criterios de aceptación bioanalítica para los patrones de calibración y para el control de calidad. Las muestras no se diluyeron antes del análisis ya que todas las concentraciones de las muestras estaban dentro de los límites de cuantificación.

Los parámetros PK para el pramipexol se estimaron mediante procedimientos no compartimentales, usando el programa de regresión no lineal Kinetica de Innaphase. Se usaron los datos individuales de la concentración en plasma y los puntos temporales reales de la toma de muestras de sangre a partir de cada sujeto. Las concentraciones en plasma por debajo del límite inferior de la cuantificación en los puntos temporales iniciales se pusieron a cero, mientras que los que estaban en la fase terminal se excluyeron del análisis.

Los datos de absorción de pramipexol *in vivo* se obtuvieron mediante una rutina de deconvolución usando el programa Kinetica. Para realizar este análisis, primero se hizo un ajuste de los datos del pramipexol a partir del tratamiento de referencia a un modelo de disposición PK en un compartimento abierto con un primer orden de absorción. En base a este ajuste, las concentraciones de pramipexol en plasma se simulaban para una dosis en bolo intravenoso de 0,375 mg de pramipexol. Estas concentraciones de pramipexol simuladas se usaron en la rutina de deconvolución.

Las correlaciones *in vitro/in vivo* para cada una de las formulaciones de XR del pramipexol se examinaron mediante la evaluación de una relación lineal de la absorción *in vivo* como una función de la disolución *in vitro*.

La predicción de las concentraciones medias en estado estacionario presentadas a partir de la dosificación diaria repetida se realizó por interpolación de las concentraciones a cada hora a partir de la concentración observada/datos del tiempo observados en los sujetos individuales y a continuación mediante el principio de superposición, estimando las concentraciones durante el 6º día de la dosificación. Las estimaciones de la vida media obtenida a partir de este estudio, que eran coherentes con los valores que se han indicado anteriormente, indican que el estado estacionario se conseguiría hacia el 4º día. Los parámetros del estado estacionario  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{i}n}$ ,  $AUC_{0-\tau}$ ,  $C_{pro}$  (calculada como  $AUC_{0-24/\tau}$ ) y RF (relación de fluctuación, calculada como  $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/C_{pro}$ ) también se estimaron durante este ejercicio.

Resultados

De los 12 sujetos inscritos, 10 completaron el estudio. Dos sujetos se retiraron antes de recibir el tratamiento de referencia, por lo tanto sus datos no se incluyeron en el análisis PK.

Las concentraciones medias de pramipexol en plasma durante el periodo de evaluación de 48 horas se muestran en la Figura 2. Las estimaciones PK obtenidas a partir de los datos del sujeto individual se proporcionan en la Tabla 6.

**Tabla 6. Parámetros de PK (media ± desviación típica)**

Parámetro	Comprimido de IR (Mirapex®)	Comprimidos de XR		
		Ejemplo 1 (comparativo)	Ejemplo 2	Ejemplo 5
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/ml)	9,93 ± 3,05	9,05 ± 3,24	9,66 ± 2,91	8,91 ± 4,15
AUC <sub>0-48</sub> (ng.h/ml)	8,60 ± 2,63	7,76 ± 2,83	7,60 ± 2,00	7,07 ± 2,77
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	0,433 ± 0,083*	0,332 ± 0,076	0,282 ± 0,069	0,242 ± 0,062
T <sub>máx</sub> (h)	15,9 ± 3,4 *	6,2 ± 2,0	12,0 ± 5,3	15,6 ± 6,2
T <sub>1/2</sub> (h)	9,1 ± 2,6	11,4 ± 4,1	11,9 ± 2,8	12,1 ± 6,0

\* alcanzado después del tercer comprimido de 0,125 mg

La media de los datos de absorción acumulativa (hasta 24 horas) para los comprimidos de XR se muestran en la Tabla 7, junto con los datos correspondientes de disolución *in vitro* a partir del Ejemplo 6.

**Tabla 7. Datos de disolución *in vitro* y de absorción *in vivo* para los comprimidos de XR**

Tiempo (h)	Ejemplo 1 (comparativo)		Ejemplo 2		Ejemplo 5	
	% de dis. ( <i>in vitro</i> )	% de abs. ( <i>in vivo</i> )	% de dis. ( <i>in vitro</i> )	% de abs. ( <i>in vivo</i> )	% de dis. ( <i>in vitro</i> )	% de abs. ( <i>in vivo</i> )
0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1	15	10,6	11	3,3	2	0,0
2	24	21,1	20	13,2	7	0,5
4	36	43,2	34	30,0	20	15,0
6	47	52,3	46	39,4	31	23,9
8	55	57,8	55	45,6	41	29,6
12	69	68,6	70	57,1	56	41,6
16	79	75,5	80	67,4	69	51,1
24	90	83,6	92	83,2	85	64,8

Las representaciones de la correlación *in vitro/in vivo* derivadas a partir de los datos de la Tabla 7 se muestran en las Figuras 3-5 para los comprimidos de XR de los Ejemplos 1, 2 y 5 respectivamente.

- 5 Los parámetros de PK estimados calculados a partir de las concentraciones en estado estacionario predichas se proporcionan en la Tabla 8.

**Tabla 8. Parámetros de PK estimados en el estado estacionario (media ± desviación típica)**

Parámetro	Comprimido de IR (Mirapex®)	Comprimidos de XR		
		Ejemplo 1 (comparativo)	Ejemplo 2	Ejemplo 5
T <sub>máx</sub> (h)		5,4 ± 1,9	5,6 ± 1,3	8,0 ± 2,8
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	0,53 ± 0,13	0,49 ± 0,15	0,48 ± 0,14	0,41 ± 0,14
C <sub>min</sub> (ng/ml)	0,29 ± 0,14	0,22 ± 0,12	0,27 ± 0,11	0,25 ± 0,15
C <sub>pro</sub> (ng/ml)	0,40 ± 0,13	0,36 ± 0,14	0,38 ± 0,12	0,34 ± 0,15
AUC <sub>0-τ</sub> (ng.h/ml)	9,63 ± 3,12	8,66 ± 3,29	9,00 ± 2,92	8,06 ± 3,52
RF	0,66 ± 0,22	0,87 ± 0,31	0,61 ± 0,18	0,62 ± 0,45

Los sujetos excluidos del estudio experimentaron un suceso adverso no grave, de hipotensión ortostática. Ambos sujetos estaban recibiendo tratamiento con el comprimido de XR del Ejemplo 1 cuando se produjo este suceso adverso.

- 10 No se indicaron sucesos adversos graves en el estudio. El suceso más frecuentemente informado fue la hipotensión ortostática, pero todos menos dos se consideraron de naturaleza transitoria. Los números de los sucesos adversos individuales no graves indicados para cada tratamiento se proporcionan en la Tabla 9.

**Tabla 9. Números de sucesos adversos no graves indicados**

	Comprimido de IR (Mirapex®)	Comprimidos de XR		
		Ejemplo 1 (comparativo)	Ejemplo 2	Ejemplo 5
<b>Nº de sujetos</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
Todos los sucesos	9	17	8	5
Hipotensión ortostática	1	5	2	1

Análisis

5 El perfil de concentración media de pramipexol en plasma mostrado en la Figura 2 muestra claramente que los comprimidos de los Ejemplos 1, 2 y 5 extendieron eficazmente la liberación de pramipexol con relación al comprimido de IR. Los comprimidos de XR de los Ejemplos 1 y 2 presentan un retraso de aproximadamente 1 hora en el inicio de la absorción, mientras que los niveles cuantificables de pramipexol no se observaron hasta aproximadamente 3 horas después de la administración del comprimido de XR del Ejemplo 5.

Los parámetros PK proporcionados en la Tabla 6, en particular los datos de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ , indican que de los comprimidos de XR, el comprimido del Ejemplo 1 presentó la absorción más rápida y el comprimido del Ejemplo 5 la más lenta, siendo el comprimido del Ejemplo 2 intermedio en este sentido.

10 La incidencia relativamente alta de los sucesos adversos no graves asociados con el comprimido del Ejemplo 1 sugiere que la liberación relativamente rápida de pramipexol a partir de esta formulación, que conduce a una  $C_{m\acute{a}x}$  relativamente alta, va en detrimento del perfil de seguridad de dicha formulación. Por otro lado, los comprimidos de los Ejemplos 2 y 5 presentan un perfil de seguridad que es al menos tan favorable como el del comprimido de IR administrado tres veces al día. Como se muestra en la Tabla 8, la relación de fluctuación predicha también fue  
15 mayor para el comprimido del Ejemplo 1.

Como se muestra en las Figuras 3-5, se estableció una estrecha correlación *in vitro/in vivo* dentro de cada formulación. Sorprendentemente, sin embargo, los datos de disolución *in vitro* no distinguieron claramente el comprimido sin revestir del Ejemplo 1 del comprimido revestido del Ejemplo 2, excepto, como se ha señalado anteriormente, en los primeros tiempos de toma de las muestras.

20



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica administrable por vía oral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, presentando dicha composición un perfil de liberación *in vitro* en la que, como promedio, no más de aproximadamente un 20 % del pramipexol se disuelve en 2 horas y en la que el tiempo para alcanzar una disolución de un 50 % es de al menos aproximadamente 4 horas después de la colocación de la composición en un ensayo de disolución convencional realizado de acuerdo con la USP 24 usando un Aparato 1 con una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de tampón de fosfato 0,05 M y un pH de 6,8 a 37 °C para su uso en un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson o una complicación asociada con la misma, por lo cual dicha composición se administra no más de una vez al día.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que no más de aproximadamente un 12 % del pramipexol se disuelve en 1 hora en dicho ensayo.
3. La composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el tiempo para alcanzar un 50 % de disolución es de al menos aproximadamente 6 horas, más preferentemente de al menos aproximadamente 8 horas y más preferentemente de al menos aproximadamente 12 horas.
4. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que, después de la administración de una sola dosis de 0,373 mg, expresada en forma de equivalentes de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol, presenta una concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de pramipexol que no es superior a aproximadamente 0,3 ng/ml.
5. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que presenta un tiempo para alcanzar una concentración máxima en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de pramipexol que es de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente de al menos aproximadamente 8 horas, después de la administración de la composición.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende medios para modificar la liberación eficaces para proporcionar dicho perfil de liberación *in vitro*.
7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dichos medios para modificar la liberación están seleccionados entre el grupo que consiste en una matriz polimérica en la que el pramipexol está disperso; una capa o revestimiento para el control de la liberación, y una bomba osmótica.
8. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el pramipexol está en una forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una solubilidad de moderada a elevada en agua.
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha sal es dihidrocloruro de pramipexol.
10. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que está en la forma de unidades de dosificación individuales.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10 en la que la cantidad de pramipexol en cada unidad de dosificación es suficiente para proporcionar una dosis diaria en una a una pequeña pluralidad de unidades de dosificación administradas de una sola vez.
12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que una dosis diaria total está contenida en una unidad de dosificación individual.
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg, de pramipexol, expresado como equivalente de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol, por unidad de dosificación.

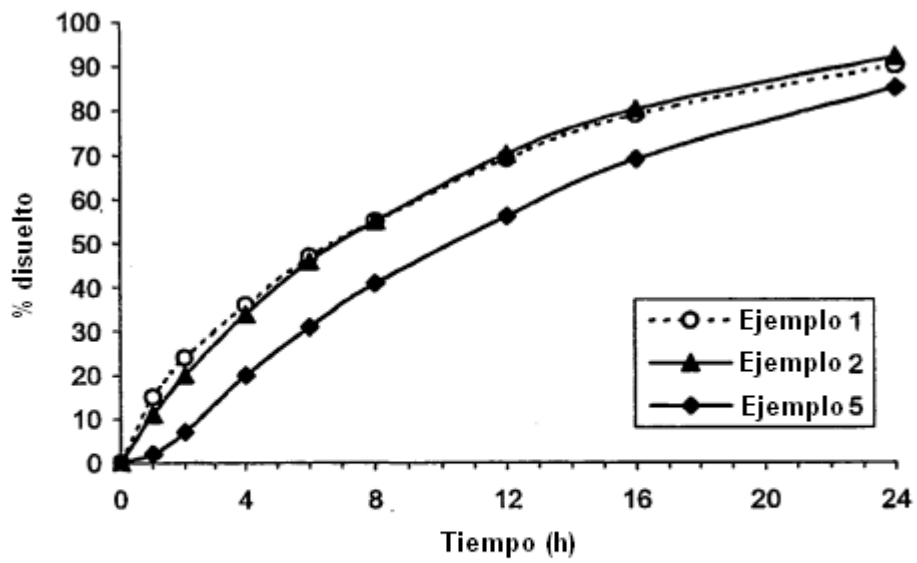


Fig. 1

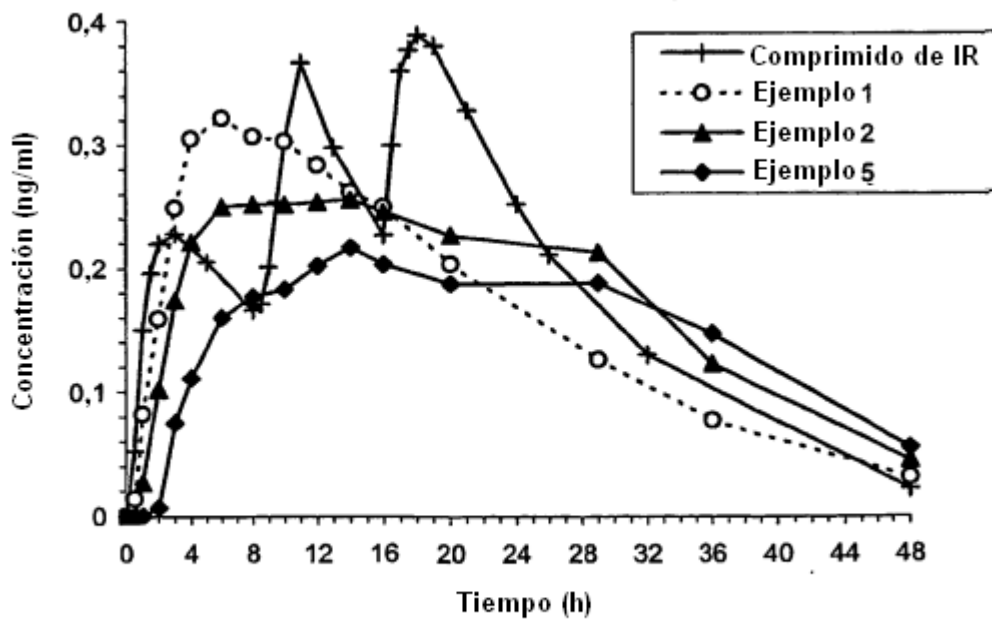


Fig. 2

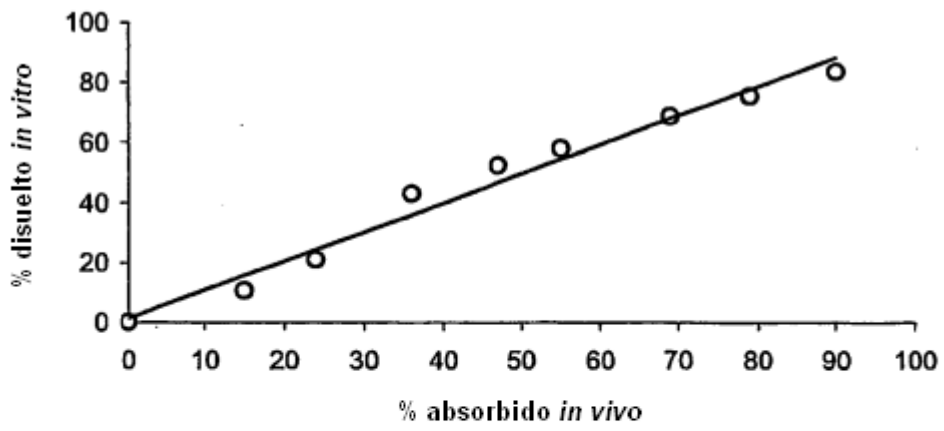


Fig. 3

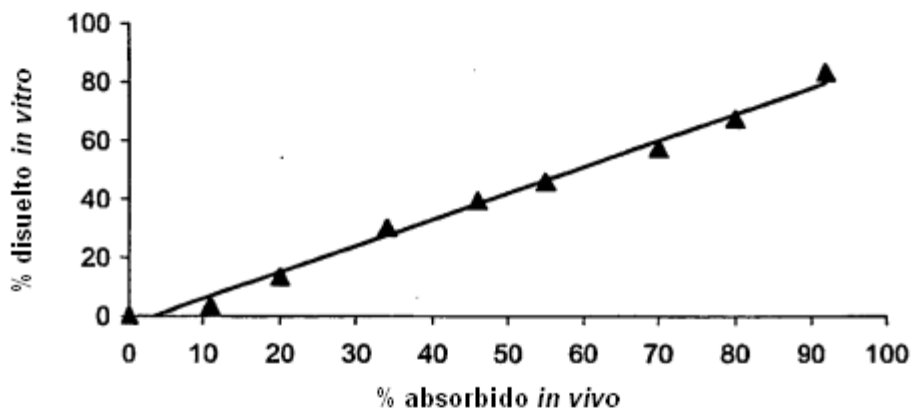


Fig. 4

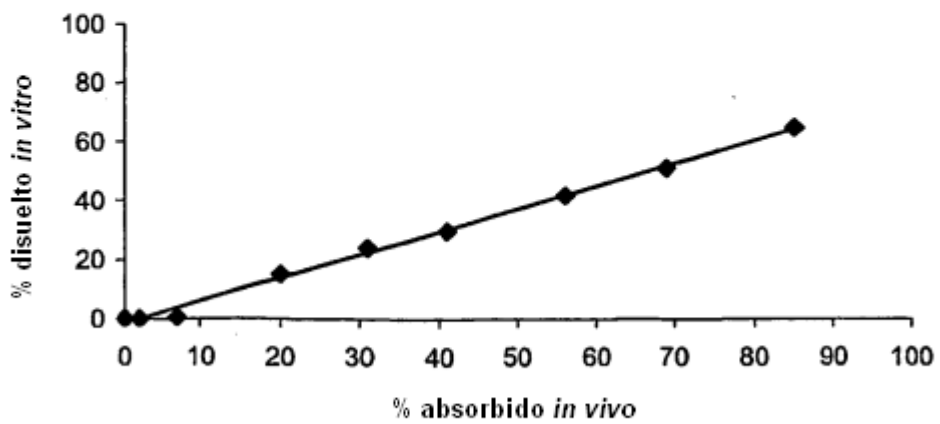


Fig. 5