

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 583**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011** **E 11157742 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2364694**

54 Título: **Formulaciones de pramipexol de liberación controlada**

30 Prioridad:

11.03.2010 TR 201001862

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

19.02.2014

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
ŞİRKETİ (100.0%)
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul , TR**

72 Inventor/es:

**CİFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALİ;
TURP, HASAN ALİ;
YELKEN, GÜLAY y
ÖNER, LEVENT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 443 583 T3

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

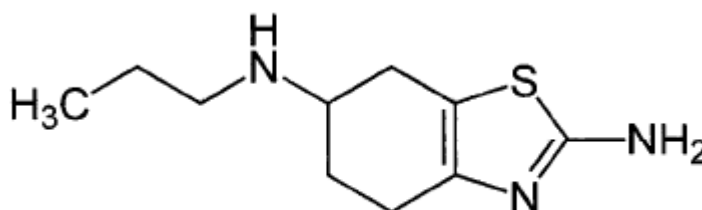
DESCRIPCIÓN

Formulaciones de pramipexol de liberación controlada

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento según la reivindicación 1. Se divulga una formulación farmacéutica que consiste en pramipexol o una sal o hidrato de pramipexol farmacéuticamente aceptable. También se divulgan formulaciones de pramipexol de liberación controlada, que permiten que este último sea dispersado de manera uniforme dentro de un comprimido de matriz y sea usado como una única dosis diaria.

Antecedentes de la invención



Fórmula I

El pramipexol es un agonista no ergótico de la dopamina. La designación química del pramipexol es (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propilamino)benzotiazol, con la estructura química mostrada en la Fórmula I. El pramipexol tiene una solubilidad en agua bastante alta.

Existen comprimidos de pramipexol de liberación inmediata disponibles comercialmente bajo la marca comercial Mirapex®, administrados por vía oral tres veces al día, y comprenden 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 1,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato como el agente activo.

El pramipexol, junto con sus procedimientos de producción, se divulga en el documento EP0186087B1 y es particularmente conocido en el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson.

La solicitud EP1531814 se refiere a la dispersión de una composición de comprimido de liberación sostenida, administrable por vía oral, que comprende una sal de pramipexol soluble en agua en una matriz. También comprende un polímero hidrófilo y un almidón que tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 0,15 kNcm².

La solicitud EP1536792 se refiere a una formulación oral de pramipexol que, en promedio, y en un perfil de liberación *in vitro* de una única dosis por día, no disuelve más del 20% en un periodo de 2 horas, y cuya absorción *in vivo* es superior al 20% en un periodo de 2 horas y/o superior al 40% en un periodo de 4 horas.

En la solicitud EP2135602, a su vez, se divulga una formulación de comprimido de liberación prolongada de pramipexol que comprende al menos un polímero hinchable distinto de almidón pregelatinizado en una matriz.

Además, las formulaciones de liberación controlada divulgadas en las patentes W02007054976, US2009004281 comprenden sustancias de revestimiento.

La producción de comprimidos de pramipexol de liberación controlada y agentes activos similares con altas tasas de solubilidad y perfiles de liberación deseados en estos comprimidos es bastante difícil. La generación de cantidades de liberación a intervalos de tiempo deseados tiene una importancia vital con respecto a los pacientes.

Además, la cantidad de agente activo incluido en las formulaciones de pramipexol es bastante baja y este hecho dificulta su producción. Se sabe además que las composiciones farmacéuticas de dosis baja son problemáticas a la hora de proporcionar una dispersión uniforme en las formulaciones en las que están presentes. Esto es debido a que es difícil homogeneizar el agente activo presente en la forma de dosificación final en cantidades más bajas y pueden encontrarse otros problemas mientras se comprimen. Esto da como resultado formas de dosificación finales con una uniformidad de contenidos inapropiada.

Se sabe que la distribución uniforme de los agentes farmacéuticos activos con adyuvantes farmacéuticos es un caso deseado en la formulación de dosis bajas de agentes activos farmacéuticos para su uso en pacientes a ser tratados para obtener una dosis y una homogeneidad apropiadas. En consecuencia, se desea además proporcionar procedimientos mejorados para la preparación de formas sólidas de dosificación oral, que tengan una alta uniformidad y se dispersen satisfactoriamente al ser administradas por vía oral.

En consecuencia, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que proporcionen una distribución satisfactoria de pramipexol, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, y que muestren una uniformidad apropiada de contenido y perfiles de liberación deseados.

Objeto y breve descripción de la invención

5 La presente invención se refiere al procedimiento según la reivindicación 1. Se divulgan formulaciones de pramipexol de liberación controlada que eliminan todos los problemas indicados anteriormente y proporcionan ventajas adicionales a la técnica anterior pertinente. En consecuencia, el objeto principal de la presente invención es obtener formulaciones de liberación controlada que comprendan pramipexol, que sean estables y que tengan un perfil de liberación deseado. Otro
10 objeto de la presente invención es proporcionar una dispersión uniforme de pramipexol en la formulación, obteniendo de esta manera una formulación con un rango de uso terapéutico apropiado.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una dispersión uniforme de pramipexol en la formulación, facilitando de esta manera el procedimiento de producción.

Otro objeto adicional es dar forma a una formulación de pramipexol de liberación controlada, sin necesidad de aplicar ningún revestimiento sobre la misma.

15 En consecuencia, se ha desarrollado una formulación farmacéutica, que no contiene ninguna sustancia de revestimiento para conseguir todos los objetos indicados anteriormente y que es el resultado de la descripción detallada siguiente.

Dicha novedad se lleva a cabo con pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dióxido de silicio coloidal y behenato de glicerilo.

20 Según una realización preferente, el pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable de pramipexol se libera en un 30% como máximo, preferentemente en un 20% como máximo en 2 horas; en un 35-65% y preferentemente en un 40-65 % en 4 horas, y en un 85% en al menos 16 horas.

Según una realización preferente, el behenato de glicerilo está presente en una cantidad del 5 al 90% en peso de la composición total.

25 Según una realización preferente, el behenato de glicerilo está presente en una cantidad del 10 al 70% en peso de la composición total.

Según otra realización preferente, dicho pramipexol está en forma de dihidrocloruro monohidrato.

30 Según una realización preferente adicional, dicha formulación comprende además al menos uno o una mezcla de entre goma de xantano, goma de guar, una mezcla de un heterosacárido derivado de una goma garrofín y un sacárido derivado de dextrosa, o aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, acetato de ftalato de celulosa, acetato de ftalato de polivinilo, acetato de succinato de hidroxipropil metil celulosa, monoetil éster de poli (éter de metilvinilo/ácido maleico), n-butil éster de poli (éter metílico/ácido maleico).

35 En una realización preferente, al menos uno o una mezcla de entre los siguientes se usa como diluyente: lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, fosfato de calcio anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, fosfato de calcio trihidrato, azúcares, sorbitol, manitol, xilitol, polisacáridos de sacarosa. Preferentemente, dicho diluyente es celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico.

En una realización preferente, la polivinilprolidona está comprendida como un aglutinante.

En una realización preferente, el estearato de magnesio está comprendido como lubricante.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica, en el que este procedimiento comprende las etapas de

- 40 a. mezclar conjuntamente dióxido de silicio coloidal y dihidrocloruro de pramipexol monohidrato después de tamizar,
- b. añadir fosfato de calcio dibásico dihidrato, behenato de glicerilo, polimetacrilato, copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo), celulosa microcristalina en esta mezcla en polvo y mezclar la mezcla resultante,
- c. añadir estearato de magnesio a la mezcla después de tamizar y mezclar la mezcla resultante durante un corto período de tiempo,
- 45 d. comprimir la mezcla resultante dando comprimidos, o rellenar esta mezcla en polvo en cápsulas.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo

Contenido	Cantidad (%) (p/p)
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato	0,05-5
Fosfato de calcio dibásico dihidrato	5-90
Behenato de glicerilo y polimetacrilatos	5-90
Polivinilpirrolidona	0,1-30
Celulosa microcristalina	5-90
Dióxido de silicio coloidal	0,1-10
Estearato de magnesio	0,1-10

La formulación puede obtenerse a través de diversos procedimientos. En el primer procedimiento, según la presente invención, se tamizan y se mezclan juntos dihidrocloruro de pramipexol monohidrato y dióxido de silicio. De esta manera, el pramipexol, que es bastante bajo en volumen y peso, se mezcla uniformemente con el dióxido de silicio y es rodeado por partículas coloidales de dióxido de silicio. Esto permite una dispersión uniforme del pramipexol dentro de la formulación. A continuación, se añaden behenato de glicerilo, polimetacrilatos, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico dihidrato y copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo) a la primera mezcla y se mezclan juntos. A esta mezcla formada, se añade estearato de magnesio tamizado y la mezcla resultante se mezcla de nuevo. La mezcla final se comprime dando comprimidos o se rellena en cápsulas.

En el procedimiento de granulación realizado mediante fusión, no según la invención, se tamizan y se mezclan juntos dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, polivinilpirrolidona y fosfato de calcio dibásico dihidrato. A continuación, se funde behenato de glicerilo y esta masa fundida obtenida se pulveriza en la mezcla de polvo, produciendo de esta manera gránulos húmedos. Los gránulos húmedos formados se enfrían y se tamizan. A continuación, la celulosa microcristalina y los polimetacrilatos se mezclan junto con gránulos y, a continuación, el dióxido de silicio coloidal se mezcla con el polvo resultante. A esta mezcla formada, se añade estearato de magnesio tamizado y la mezcla resultante se mezcla de nuevo. La mezcla final se comprime dando comprimidos o se rellena en cápsulas.

En el procedimiento realizado mediante granulación en húmedo, no según la invención, el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato y la polivinilpirrolidona se disuelven en agua y/o alcohol para producir una solución de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato. Se añade fosfato de calcio dibásico dihidrato a la solución resultante, mientras se mezcla, la mezcla se continúa y, a continuación, se mezcla en un granulador de alta cizalladura para producir gránulos húmedos. A continuación, la etapa de granulación se continúa con una solución de polimetacrilatos. Los gránulos húmedos finales se tamizan y se secan. A continuación, se añaden behenato de glicerilo y celulosa microcristalina y, a continuación, se mezcla dióxido de silicio coloidal con el polvo resultante. A esta mezcla formada, se añade estearato de magnesio tamizado y la mezcla resultante se mezcla de nuevo. La mezcla final se comprime dando comprimidos o se rellena en cápsulas.

En los procedimientos se usa agua, alcohol o una mezcla de agua-alcohol como disolvente.

El behenato de glicerilo se caracteriza por no hincharse con el contacto con el agua.

Sorprendentemente, se obtiene una formulación estable de pramipexol de liberación controlada, mediante la cual el pramipexol es dispensado de manera uniforme en la formulación y se consigue el perfil de liberación deseado. Se divulga una formulación farmacéutica de liberación controlada, que comprende

- i. pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable de pramipexol como agente activo
- ii. dióxido de silicio coloidal como excipiente,
- iii. behenato de glicerilo como un agente de liberación controlada y

iv. que comprende además otro agente de liberación controlada seleccionado de entre el grupo que comprende goma de xantano, goma de guar, una mezcla de un heterosacárido derivado de goma garrafin y un sacárido derivado de dextrosa, o aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, acetato de ftalato de celulosa, acetato de ftalato de polivinilo, acetato de succinato de hidroxipropil metil celulosa, monoetil éster de poli (éter de

metilvinilo/ácido maleico), n-butil éster de poli (éter metílico/ácido maleico), polimetacrilatos y sus mezclas.

El primer agente de liberación controlada es behenato de glicerilo. Otro agente de liberación controlada es sin behenato de glicerilo. La relación en peso de pramipexol a behenato de glicerilo está comprendida en el intervalo de 0,01-1, permitiendo este intervalo la producción de un perfil de liberación deseado para propósitos de liberación controlada.

5 También es posible usar los siguientes excipientes adicionales en la formulación. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, al menos uno o una mezcla de entre polivinilprolidona, gelatina, azúcares, glucosa, gomas naturales, celulosas sintéticas, polimetacrilato, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa y otros derivados de celulosa.

10 Los agentes deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, al menos uno o una mezcla de entre dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, al menos uno o una mezcla de entre estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, ácido bórico, acetato y benzoato cloruro de sodio y lauril sulfato de sodio o magnesio.

15 Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, al menos uno o una mezcla de entre metil parabeno y propil parabeno y sus sales (por ejemplo, sales de sodio o de potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado. Los colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, al menos uno o una mezcla de entre colorantes usados en alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C) (azul FD&C, verde FD&C, rojo FD&C, amarillo FD&C, laca FD&C), azul usado en fármacos y cosméticos (D&C), índigo, ponceau, azul FD&C indigotina, carmoisina indigotina (carmín de índigo), óxidos de hierro (por ejemplo, óxido de hierro rojo, amarillo, negro), amarillo de quinoleína, rojo llama, brillante de color rojo (carmín), carmoisina, amarillo ocaso.

20

Esta formulación puede ser usada para tratar la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas.

El alcance de la protección de la presente invención se establece en las reivindicaciones adjuntas y no puede limitarse a las divulgaciones ilustrativas proporcionadas anteriormente, en la descripción detallada.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica **caracterizado porque** comprende las etapas de
- a. mezclar conjuntamente dióxido de silicio coloidal y dihidrocloruro de pramipexol monohidrato después de tamizar,
 - b. añadir fosfato de calcio dibásico dihidratado, behenato de glicerilo, polimetacrilato, copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo), celulosa microcristalina a esta mezcla en polvo y mezclar la mezcla resultante,
 - c. añadir estearato de magnesio a la mezcla después de tamizar y mezclar la mezcla resultante durante un corto período de tiempo,
 - d. comprimir la mezcla resultante para dar comprimidos o rellenar esta mezcla en polvo en cápsulas.