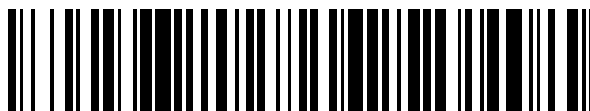


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 314**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2007 PCT/US2007/087639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2008 WO08074033**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007 E 07855182 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2101766**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para usar (R)-pramipexol**

30 Prioridad:

**14.12.2006 US 870009 P**

**14.03.2007 US 894835 P**

**14.03.2007 US 894829 P**

**14.03.2007 US 894799 P**

**10.04.2007 US 733642**

**16.05.2007 US 749497**

**10.10.2007 US 979049 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2017**

73 Titular/es:

**KNOPP BIOSCIENCES LLC (100.0%)**

**2100 Wharton Street, Suite 615**

**Pittsburgh, PA 15203, US**

72 Inventor/es:

**BOZIK, MICHAEL E.;**

**PETZINGER, THOMAS, JR. y**

**GRIBKOFF, VALENTIN**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 611 314 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos para usar (R)-pramipexol.

## 5 Antecedentes

10 [0001] El (R)-pramipexol es un enantiómero del principio farmacéuticamente activo aprobado de Mirapex (pramipexol; (S) pramipexol) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) y del síndrome de piernas inquietas (SPI). Mirapex® es un agonista de alta afinidad ( $CI_{50}$  de bajo nM) de los receptores de dopamina  $D_2$  y  $D_3$  recombinantes de roedor, una propiedades que es la base farmacológica de su eficacia en estos trastornos. Tanto el enantiómero (R) como el (S) han mostrado preclínicamente tener propiedades neuroprotectoras que son independientes de la afinidad por el receptor de dopamina.

15 [0002] Las propiedades neuroprotectoras del (S)-pramipexol se han reconocido como potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, pero la experiencia clínica con el fármaco para el tratamiento de trastornos de deficiencia de dopamina, tales como la EP, ha mostrado que la dosis está limitada tanto temporalmente por la necesidad de ajuste de la dosis prolongada, como de forma absoluta, en términos de dosis máxima tolerada (MTD), debido a los efectos secundarios relacionados con el agonista de dopamina. Estas limitaciones de la dosis son típicas para los agonistas de receptores de dopamina de esta clase.

20 [0003] La dosis máxima inicial individual admisible de Mirapex® es 0,125 mg, dados tres veces al día (3 al día); y la dosis máxima admisible para Mirapex® es 1,5 mg 3 veces al día, que proporciona una dosis máxima diaria de 4,5 mg de Mirapex® después de 7-8 semanas de ajuste.

25 [0004] Aunque estos niveles de dosis de Mirapex® son útiles para el tratamiento de signos y síntomas de la EP y SPI, en los ensayos neuroprotectores la potencia del (S)-pramipexol como neuroprotector es aproximadamente 1000 veces menor que su potencia como agonista de dopamina. Esto sugiere que no se pueden alcanzar las dosis neuroprotectoras terapéuticamente útiles usando este enantiómero.

30 [0005] El (R)-pramipexol tiene potencia neuroprotectora similar, pero menor afinidad por receptores de dopamina. Por consiguiente, se ha adelantado como un compuesto potencialmente más útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, la diferencia de afinidad por el receptor de dopamina previamente descrito para el (R)-pramipexol comparado con el (S)-pramipexol todavía impondría limitaciones de dosis clínicamente importantes y requeriría todavía ajuste de la dosis y limitaciones de dosis para evitar los efectos secundarios relacionados con la dopamina. El documento WO-A-03/049705 describe el uso pramipexol para tratar la esclerosis lateral amiotrófica pero carece de la descripción explícita de una dosis individual de 150 mg, 300 mg y 600 mg de R(+)-pramipexol.

35 [0006] En publicaciones previas que usan el (R)-pramipexol en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno neurodegenerativo que evoluciona rápidamente a mortal, se sugirió que la administración de (R)-pramipexol estaba limitada y requería el ajuste de la dosis significativo en experimentos animales. El requisito supuesto para el ajuste de la dosis específicamente, el requisito de iniciar la administración con dosis muy bajas y aumentar la dosis a un nivel de dosis terapéuticamente eficaz final a lo largo de 7-8 semanas limita gravemente la utilidad del potencial neuroprotector del enantiómero (R)-pramipexol. Además, la MTD supuesta limitaría gravemente la explotación oportuna del potencial neuroprotector del enantiómero (R)-pramipexol para trastornos neurodegenerativos tanto agudos como crónicos.

## Breve resumen de la invención

50 [0007] La presente invención abre el potencial terapéutico del (R)-pramipexol logrando (R)-pramipexol clínicamente purificado y determinando la afinidad de unión in vitro e in vivo real y la tolerancia de un paciente al (R)-pramipexol purificado. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, se pueden administrar dosis mayores de (R)-pramipexol a un paciente que lo necesite.

55 [0008] La presente invención proporciona una composición de una dosis que comprende (a) 150 miligramos de (R)-pramipexol, 300 miligramos de (R)-pramipexol, o 600 miligramos de (R)-pramipexol; (b) menos de 1,5 miligramos de (S)-pramipexol; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0009] Más en general, se describe en el presente documento un procedimiento para tratar una enfermedad

neurodegenerativa en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol, más preferiblemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2.100, lo más preferiblemente más de 500 mg y menos de 2.100 mg de (R)-pramipexol.

5

**[0010]** En algunas realizaciones, la enfermedad que se va a tratar es aguda y en otros es crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa crónica se selecciona de enfermedad neurodegenerativa primaria, Chorea de Huntington, daño neuronal metabólicamente inducido, demencia senil de tipo Alzheimer, disfunción cognitiva asociada con la edad, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia por cuerpos de Lewy, demencia neurodegenerativa, trastorno del movimiento neurodegenerativo, ataxia de Friedreich, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, trastornos convulsivos, trastorno o enfermedad de las neuronas motoras, trastorno desmielinizante inflamatorio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía hepática y encefalitis crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa crónica es la esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que no ha recibido tratamiento previo.

### Breve descripción de los dibujos

#### [0011]

20

La figura 1 representa las concentraciones plasmáticas medias de (R)-pramipexol después de administración oral de dosis únicas de 50 mg, 150 mg y 300 mg, a voluntarios sanos en condiciones de ayunas.

La figura 2 representa las concentraciones plasmáticas medias de (R)-pramipexol después de administración oral de dosis únicas de 150 mg, a voluntarios sanos en condiciones de ayunas o alimentados.

La figura 3 representa las concentraciones plasmáticas medias de (R)-pramipexol los días 1 y 7 durante la administración oral de dosis de 50 mg y 100 mg el día 1, cada 12 h los días 3 a 6, y una dosis única el día 7, a voluntarios sanos en condiciones de ayunas.

30

La figura 4 representa una exposición (AUC) frente a la dosis ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) para ratas macho y hembra y seres humanos (ambos géneros).

La figura 5 representa la exposición media (AUC) frente a la dosis ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) para minicerdos macho y hembra y seres humanos (ambos géneros).

35

### Descripción detallada

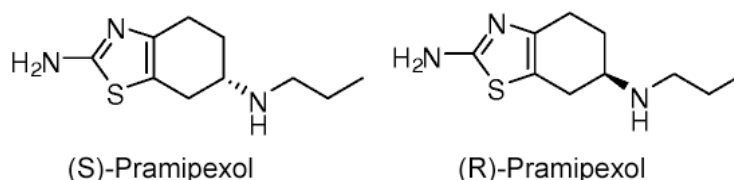
**[0012]** La presente descripción proporciona evidencias de que la afinidad del (R)-pramipexol es realmente mucho menor de lo que se había supuesto previamente, lo que aumenta mucho la utilidad clínica de la composición. También se demuestra en el presente documento que la diferencia de afinidad funcional entre los enantiómeros (S)-pramipexol y (R)-pramipexol (p. ej., 10.000-20.000 veces) es mucho mayor de lo que se había descrito previamente. Estos datos demuestran que el (R)-pramipexol se puede administrar con niveles que pueden explotar de forma más completa e inesperada el potencial neuroprotector de menor potencia del compuesto sin la limitación teórica impuesta por las hipótesis sobre la separación en la afinidad por el receptor de dopamina entre los enantiómeros. Esta administración puede hacerse sin necesidad de ajuste de la dosis. Estos datos también muestran que la contaminación de la composición de (R)-pramipexol puro con pequeñas cantidades de (S)-pramipexol da como resultado cambios notables fuera del objetivo de la composición. Se describen en el presente documento procedimientos para usar composiciones más puras quiralmente del (R)-pramipexol en enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas que previamente se había pensado que eran inaccesibles para este fármaco; con la dosis completa inmediatamente; y/o son ajuste de la dosis.

**[0013]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (R)-pramipexol en dosis suficientes para lograr efectos neuroprotectores, antioxidantes, antiapoptóticos y otros efectos celulares beneficiosos, sin causar simultáneamente efectos secundarios significativos. La capacidad para suministrar dosis clínicamente eficaces sin efectos secundarios limitantes de la dosis se hace posible por dos descubrimientos básicos: (i) la síntesis de (R)-pramipexol que es puro en los límites de detección descritos en el presente documento; y (ii) el descubrimiento de que el (R)-pramipexol tiene sustancialmente menos afinidad por los receptores de dopamina de los que se había descrito previamente. La composición farmacéutica, en algunas

55

realizaciones, puede depender de cualquiera de o tanto de la pureza óptica del (R)-pramipexol usado en la composición como de la actividad dopaminérgica limitada del (R)-pramipexol quiralmente puro usado en la composición.

- 5 **[0014]** El compuesto 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol es un derivado de aminobenzotiazol sintético, que tiene dos enantiómeros con las estructuras mostradas a continuación. El enantiómero (S) es un agonista potente de la familia de receptores de dopamina D<sub>2</sub>, con afinidad particular por el subtipo de receptor D<sub>3</sub>. Como un agonista de dopamina, el (S)-pramipexol activa los receptores de dopamina, imitando así los efectos de la dopamina neurotransmisora. El estereoisómero (S)-pramipexol es un potente agonista  
10 de dopamina, requiriéndose solo pequeñas dosis diarias y realmente tolerado por los pacientes. Se cree que ambos enantiómeros confieren efectos neuroprotectores por su capacidad para acumularse en el cerebro, la médula espinal y la mitocondria, e independiente de la actividad agonista de dopamina, supuestamente por inhibición de la peroxidación de lípidos, normalización de la función mitocondrial y/o detoxificación de radicales libres. Como tal, estos compuestos pueden ser útiles como inhibidores de las cascadas de muerte celular y pérdida de la viabilidad  
15 celular observada en enfermedades neurodegenerativas.



- [0015]** El grado con el que la administración de una molécula tiene actividad fenotípica demostrable que  
20 resulta de la afinidad por receptores particulares y otras proteínas farmacoefficaces, incluso cuando la actividad es resultado de afinidades por objetivos desconocidos, se puede definir operacionalmente en términos de si esta actividad contribuye de una forma positiva (actividad "en el objetivo") o de una forma negativa (actividad "fuera del objetivo" a un efecto terapéutico específico y deseado. Para cualquier molécula dada, se puede identificar teóricamente una serie de actividades "fuera del objetivo", pero la actividad "en el objetivo" está restringida al efecto  
25 terapéutico deseado. En la medida en que estas actividades se pueden medir y cuantificar, o se pueden hacer comparaciones con referencias conocidas, se puede generar un índice de actividad para estas categorías (el "equivalente de actividad" o AE) y generar una o más relaciones para comparar las actividades "fuera de objetivo" a "en el objetivo", útiles para comparar potenciales relaciones riesgo-beneficio entre moléculas.
- 30 **[0016]** En el caso del (R)-pramipexol, en este contexto se pueden definir dos actividades. La primera, que es la actividad agonista en un subconjunto de receptores de dopamina humanos y el fenotipo de comportamiento/toxicológico resultante, es actividad "fuera del objetivo" para la mayoría de los trastornos neurodegenerativos. Esta actividad produce efectos secundarios limitantes de la dosis debido a la actividad agonista de receptor de dopamina, y para los fines de la presente descripción se puede definir que es el *equivalente de actividad de dopamina* o DAE (por sus siglas en inglés *dopamina activity equivalent*). A lo largo de esta memoria  
35 descriptiva, la expresión "equivalente de actividad dopaminérgica" (DAE) hará referencia a lo que significa la medida de la actividad en los receptores de dopamina equivalente a la actividad de 1 mg de (S)-pramipexol en los receptores de dopamina. Por ejemplo, una dosis de (R)-pramipexol que tiene una DAE de 0,01 tendría una actividad en los receptores de dopamina que es equivalente a la actividad de 0,01 mg de (S)-pramipexol. La DAE también se  
40 puede relacionar con una variedad de términos farmacéutico, que incluyen la dosis máxima tolerada (MTD), el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) y la cantidad de dosis no eficaz con motivo de claridad. Por ejemplo, la cantidad de dosis de NOAEL para el (S)-pramipexol es más preferiblemente inferior a 0,05 mg. Esto, a su vez corresponde a un DAE inferior a 0,05. Una cantidad de dosis de (R)-pramipexol que tiene un DAE de 0,01 estaría, por lo tanto, por debajo del DAE de la cantidad de dosis de NOAEL del (S)-pramipexol de 0,05 mg. En algunas  
45 realizaciones, el DAE se determina midiendo la afinidad de unión (CI<sub>50</sub>) o actividad (CE<sub>50</sub>) en los receptores D<sub>2</sub> y/o D<sub>3</sub> con respecto al mismo parámetro para 1 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el DAE se determina por la afinidad de unión o actividad en el receptor D<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, el DAE se determina por la afinidad de unión o actividad en el receptor D<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, el DAE se determina por la afinidad de al receptor D<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, el DAE se determina por la afinidad de al receptor D<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, el DAE se  
50 determina por un ensayo in vitro adecuado tal como un ensayo de afinidad de unión de CI<sub>50</sub> para el receptor D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>, tales como los descritos por Schneider, C.S.; Mierau, J., "Dopamine Autoreceptor Agonists: Resolution and

Pharmacological Activity of 2,6-Diaminotetrahydrobenzotiazol and an Aminotiazol Analogue of Apomorphine", (1987). *J. Med. Chem.* 30:494-498; o Wong, S.K.-F.; Shrikhande, A.V., S.K.-F. Wong, "Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase by Dopamine D2 and D3 Receptors", (2003) Society for Neuroscience Abstracts. Esta actividad "fuera del objetivo" para el (R)-pramipexol en trastornos neurodegenerativos (distintos de la enfermedad de Parkinson) serían la actividad "en el objetivo" de su enantiómero (S)-pramipexol, usado para tratar la EP y e síndrome de piernas inquietas.

10 **[0017]** Los estudios de los autores de la invención sugieren que el DAE para el (R)-pramipexol es mucho menor de lo que podía haber apreciado previamente. Por ejemplo, sus estudios han mostrado que la afinidad de unión para el (R)-pramipexol a los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> es aproximadamente 290 y 640 veces menor que para el (S)-pramipexol, respectivamente, cuando se usa (R)-pramipexol de alta pureza quiral. Por comparación, en la bibliografía se describe que la afinidad de unión para el (R)-pramipexol al receptor de dopamina D<sub>3</sub> es aproximadamente 9-21 veces inferior que para el (S)-pramipexol, mientras que la afinidad de unión para el (R)-pramipexol al receptor de dopamina D<sub>3</sub> es aproximadamente 50 veces inferior que para el (S)-pramipexol.

15 **[0018]** Todavía más llamativo es que los estudios de los autores de la invención en perros beagle indican que la relación de dosis de MTD del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol es 10.000, mientras que la relación de dosis NOAE del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol es 20.000. Como ensayo biológico, la MTD y NOEL en perros pone de manifiesto tolerancia in vivo hasta el momento completamente impredecible. Debido a las limitaciones de los análisis estándar y cuantitativo, la MTD y NOEL in vivo en perros puede sugerir realmente incluso que la más ligera impureza de 0,005% podría ser, de hecho responsable de los efectos secundarios relacionados con el agonismo de la dopamina. Estos estudios comparativos sugieren que el DAE para el (R)-pramipexol es mucho menor de lo que se había observado previamente.

25 **[0019]** La otra actividad del (R)-pramipexol y (S)-pramipexol es la neuroprotección. La neuroprotección es un fenómeno independiente de mecanismo, y por lo tanto, califica como una categoría de actividad. La actividad "fuera del objetivo" del (R)-pramipexol para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos es medible y aproximadamente equivalente en ambos enantiómeros, y se puede definir en términos relativos como *equivalente de actividad neuroprotectora* o NAE (por sus siglas en inglés *neuroprotective activity equivalent*). El equivalente de actividad neuroprotectora (NAE) se refiere a la actividad neuroprotectora inherente en 1 mg de (S)-pramipexol. A diferencia del DAE, el NAE se ha mostrado que es igual en ambos enantiómeros del pramipexol en una serie de pruebas in vitro. En este ejemplo, el DEA se ve como una unidad de medida del potencial para los efectos adversos, mientras que el NAE se ve como una unidad de medida del potencial del beneficio terapéutico. Para este ejemplo, los NAE tanto del (R)-pramipexol como de Mirapex® se pueden determinar a partir de las concentraciones necesarias para producir neuroprotección en ensayos in vitro.

40 **[0020]** En algunas realizaciones, el NAE se puede determinar midiendo la actividad neuroprotectora en un ensayo neuroprotector in vivo estándar con respecto a la actividad de 1 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la actividad neuroprotectora se determina midiendo la muerte celular en presencia de MPP+ y/o rotenona en células dopaminérgicas y no dopaminérgicas (como un ejemplo no limitante, véase el ensayo en M. Gu, *Journal of Neurochemistry*, 91:1075-1081 (2004)).

45 **[0021]** Un propósito preferido de la presente descripción es maximizar el NAE suministrado a un paciente, mientras que se minimiza el número de equivalentes de actividad que sugieren acontecimientos adversos, en este caso el DAE.

50 **[0022]** El (S)-pramipexol tiene una relación DAE/NAE alta, debido a la alta afinidad por la dopamina, mientras que la correspondiente relación para el (R)-pramipexol es significativamente inferior. En términos prácticos, las realizaciones de la presente descripción proporcionan niveles de NAE significativamente mayores y niveles de NAE/DAE mayores de los que se creía previamente, maximizando la probabilidad de que una cantidad de dosis terapéuticamente eficaz del neuroprotector se pueda administrar a un paciente que lo necesite. El NAE y el DAE puede ser útil en términos de una relación, en particular como una relación de beneficio respecto a efectos adversos y útil para definir un intervalo a lo largo del cual se puede administrar una composición particular.

55 **[0023]** Sin embargo, las dosis de (S)-pramipexol están limitadas por la actividad dopaminérgica del enantiómero (S), que puede conducir a efectos adversos con dosis superiores al "nivel de efecto adverso no observable" (cantidad de dosis de NOAEL). Una dosis de NOAEL como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce efectos no estadística o biológicamente significativos en la frecuencia o gravedad de los efectos adversos entre una población expuesta y su control

adecuado; algunos efectos adversos se pueden producir a este nivel, pero no se consideran como adversos o como precursores de efectos adversos. La población expuesta puede ser un sistema, tejido, animal, individuo o ser humano que es tratado por un investigador, veterinario, medico u otro especialista clínico. Con respecto al (S)-pramipexol, acontecimientos adversos de ejemplo son mareos, alucinaciones, náuseas, hipotensión, somnolencia, estreñimiento, dolor de cabeza, temblor, dolor de espalda, hipotensión postural, hipertensión, depresión, dolor abdominal, ansiedad, dispepsia, flatulencia, diarrea, erupción cutánea, ataxia, sequedad de la boca, síndrome extrapiramidal, calambres en las piernas, espasmos, faringitis, sinusitis, sudoración, rinitis, infección del tracto urinario, vasodilatación, síndrome gripal, aumento de saliva, enfermedad dental, disnea, aumento de la tos, anomalías de la marcha, frecuencia urinaria, vómitos, reacción alérgica, hipertensión, prurito, hipocinesia, nerviosismo, anomalías del sueño, dolor de pecho, dolor de cuello, parestesia, taquicardia, vértigo, alteración de la voz, conjuntivitis, parálisis, acúfenos, lagrimeo, midriasis y diplopía.

**[0024]** Por ejemplo, se ha mostrado que una dosis de 1,5 mg de (S)-pramipexol produce somnolencia en sujetos humanos (*Public Statement on Mirapex®*, *Sudden Onset of Sleep* de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos; prospecto del producto de Boehringer Ingelheim para Mirapex® que indica que el fármaco se administra en tres dosis diarias). Además, los estudios realizados en perros, presentados en el presente documento (véase los ejemplos y resultados mostrados en la tabla 11) indican que la dosis de NOAEL puede ser tan baja como 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 respecto al (S)-pramipexol, una cantidad de dosis de NOAEL puede ser una cantidad inferior a 1,5 mg, inferior a 0,50 mg, o más preferiblemente inferior a 0,05 mg. Con respecto al DAE como se define en el presente documento, una dosis de NOAEL puede tener un DEA inferior a 1,5, inferior a 0,5, o más preferiblemente inferior a 0,05.

**[0025]** En general, es necesaria una cantidad mayor que la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol para tener un efecto terapéutico en el tratamiento de enfermedades aliviadas por la actividad agonista de la dopamina. Sin embargo, esta cantidad puede no ser conveniente cuando se busca un efecto neuroprotector, ya que puede conducir a los efectos secundarios adversos descritos. Una "cantidad de dosis no eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce una respuesta biológica o médica similar a la respuesta biológica o médica de un placebo observada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que es tratado por un investigador, veterinario, medico u otro especialista clínico. Una "cantidad de dosis no eficaz" puede producir, por lo tanto, diferencia no discernible del placebo en los efectos positivos observados en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que es tratado por un investigador, veterinario, medico u otro especialista clínico. Como tal, la "cantidad de dosis no eficaz" no se espera que (1) prevenga una enfermedad; por ejemplo, previniendo una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no ha experimentado o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhiba la enfermedad; por ejemplo, inhibiendo una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener o ralentizar el desarrollo adicional de la patología o sintomatología), o (3) mejora la enfermedad; por ejemplo, mejorando una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir o reducir la patología y/o sintomatología).

**[0026]** Como un ejemplo, en monos tratados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), una neurotoxina dopaminérgica, se ha mostrado que el (S)-pramipexol antagoniza las deficiencias motoras y síntomas de tipo Parkinson de una forma dependiente de la dosis, siendo la dosis oral eficaz más baja de 0,053 mg/kg (véase *Scientific Discussion* en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Sifrol/059197EN6.pdf>). Esto sería equivalente a una dosis humana de 0,017 mg/kg, o 1,2 mg para un individuo de 70 kg. En ensayos con seres humanos, la dosis oral eficaz más baja de (S)-pramipexol con un efecto significativo frente al placebo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se encontró que era 1,1 mg/día. Pacientes individuales pueden necesitar dosis mayores que 1,1 mg/día para ganar un efecto suficiente por encima del efecto del placebo (*Initial Scientific Discussion for the Approval of Mirapex* de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos). En ensayos con seres humanos, la dosis eficaz más baja con un efecto significativo frente al placebo en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas se encontró que era 0,25 mg/día (prospecto de Boehringer Ingelheim para Mirapex®). Por lo tanto, con respecto al (S)-pramipexol, una cantidad de dosis no eficaz puede ser una cantidad inferior a 1,0 mg/día, inferior a 0,75 mg/día, inferior a 0,5 mg/día, inferior a 0,25 mg/día, o preferiblemente inferior a 0,125 mg/día. Con respecto al DEA, una cantidad de dosis no eficaz por día puede tener un DEAE por día inferior a 1,0, inferior a 0,75, inferior a 0,5, inferior a 0,25, o preferiblemente inferior a 0,125.

**[0027]** Otros límites de la cantidad de (S)-pramipexol que se puede administrar a un paciente también

incluyen la dosis terapéutica máxima recomendada y la dosis máxima tolerada. Una "dosis terapéutica máxima recomendada" (MRTD) se refiere a las dosis compiladas por el centro de la FDA para la Evaluación e Investigación de Medicamentos, Office of Pharmaceutical Science, Informatics and Computational Safety Analysis Staff's Maximum Recommended Therapeutic Dose, y como se describe en Matthews, y col., "Assessment of the Health Effects of Chemicals in Humans: I. QSAR Estimation of the Maximum Recommended Therapeutic Dose (MRTD) and No Effect Level (NOEL) of Organic Chemicals Based on Clinical Trial Data", *Current Drug Discovery Technologies*, 2004, 1:61-76). La base de datos de MRTD de la FDA cita una MRTD para el S-pramipexol de 0,1 mg/kg/día o 7,0 mg/día para una persona de 70 lb. Matthews, a su vez, calcula que un NOEL (nivel de efecto no adverso) normalmente es aproximadamente una décima parte de la MRTD, que corresponde a 0,01 mg/kg o aproximadamente 0,7 mg/día para una persona de 70 lb.

**[0028]** Debido a su impacto adverso en pacientes no tratados previamente, se puede ajustar la dosis de (S)-pramipexol a lo largo de semanas hasta alcanzar esas dosis sin efectos adversos limitantes de la dosis (tales como los documentados en el prospecto de Boehringer Ingelheim para Mirapex®). Por ejemplo, para el síndrome de piernas inquietas, la cantidad de dosis diaria inicial recomendada de Mirapex® es 0,125 mg tomada una vez al día 2-3 horas antes de acostarse. Para pacientes que requieren alivio sintomático adicional, la dosis diaria se puede aumentar a 0,25 mg a lo largo de un periodo de 4 a 7 días y después a 0,5 mg a lo largo de un segundo periodo de 4 a 7 días. Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el prospecto recomienda el siguiente esquema de ajuste de la dosis para Mirapex®:

Semana	Dosis (mg)	Dosis diaria total (mg)
1	0,125 tres veces al día	0,375
2	0,25 tres veces al día	0,75
3	0,5 tres veces al día	1,5
4	0,75 tres veces al día	2,25
5	1,0 tres veces al día	3,0
6	1,25 tres veces al día	3,75
7	1,5 tres veces al día	4,5

**[0029]** Una "dosis máxima tolerada" (MTD) como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que produce toxicidad significativa en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que es tratado por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico. La toxicidad de una dosis única de (S)-pramipexol después de administración oral, se ha estudiado en roedores, perros, monos y seres humanos. En roedores, las muertes ocurren con dosis de 70-105 mg/kg y superiores (*Initial Scientific Discussion for the Approval of Mirapex* de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos). Esto es equivalente a una dosis humana de 7-12 mg/kg, o aproximadamente 500-850 mg para un individuo de 70 kg. En sujetos humanos, una dosis diaria inicial de (S)-pramipexol mayor de 0,20 mg no era bien tolerada cuando se administraba a un paciente no tratado previamente. En perros, se producían vómitos con 0,0007 mg/kg y superiores, mientras que los monos presentaban excitación importante con 3,5 mg/kg. Además, el prospecto de Mirapex® expone que la dosis máxima tolerada para seres humanos es 4,5 mg/día, administrada como tres dosis individuales de 1,5 mg. sin embargo, la dosis de 4,5 mg/día no se administra a un paciente no tratado previamente, sino que en su lugar se alcanza después de un régimen de ajuste de la dosis (tal como se presenta en el prospecto para Mirapex®). En general, la dosis diaria inicial para la administración a un paciente no tratado previamente es una dosis de 0,125 mg administrada tres veces al día y se recomienda un programa de ajuste de siete semanas para alcanzar una dosis de 1,5 mg administrada tres veces al día. Todas las especies mostraban signos de toxicidad relacionada con respuestas farmacodinámicas exageradas al (S)-pramipexol. Por ejemplo, los cambios de comportamiento incluyendo la hiperactividad, eran comunes y conducían a una serie de efectos secundarios, tales como menor peso corporal y otros síntomas inducidos por el estrés. En minicerdos y monos, el (S)-pramipexol afectaba moderadamente a parámetros cardiovasculares. En ratas, el potente efecto inhibidor de prolactina del pramipexol afectaba a órganos reproductores (p. ej., cuerpo lúteo agrandado, piometra), y mostraba una degeneración de la retina relacionada con la dosis durante la exposición a largo plazo (*Initial Scientific Discussion for the Approval of Mirapex* de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos). Los estudios en perros indicaban una cantidad de MTD de (S)-pramipexol para un sujeto humano que puede ser una cantidad inferior a 4,5 mg/día, preferiblemente inferior a 1,5 mg/día. Además, la cantidad de MTD para un sujeto humano puede ser una cantidad inferior a 0,3 mg/dosis basado en los resultados descritos en el presente documento, y preferiblemente inferior a 0,2 mg/dosis (véase la tabla 11). Con respecto al DAE, la cantidad de MTD puede tener un DAE inferior a 1,5, inferior a 0,3, o inferior a 0,2.

**[0030]** Dados los límites de la cantidad de (S)-pramipexol que se puede administrar a un paciente, el uso de

las realizaciones descritas en el presente documento presenta una alternativa clínicamente importante para el desarrollo de nuevas terapias neuroprotectoras. En la bibliografía se describía previamente que la afinidad de unión del (R)-pramipexol al receptor D<sub>2</sub> era aproximadamente de 9 a 21 veces menor que la del (S)-pramipexol, mientras que la afinidad de unión del (R)-pramipexol al receptor D<sub>3</sub> era aproximadamente 50 veces menor que la del (S)-pramipexol (tabla 10). Estas relaciones de afinidades de unión comparativas obtenidas de la bibliografía, sugieren que el (R)-pramipexol se puede administrar solo en dosis algo mayores que el (S)-pramipexol. Esta limitación puede ocurrir porque la sensibilidad exquisita de tejidos, sistemas, animales y sujetos humanos a los efectos del agonismo de la dopamina, impedirían el uso de (R)-pramipexol con dosis que superaran las dosis toleradas del (S)-pramipexol en un factor mayor que las relaciones de afinidades de unión comparativas obtenidas de la bibliografía de los dos enantiómeros.

**[0031]** El aparente obstáculo para dosis mayores de (R)-pramipexol se puede demostrar por referencia a un comprimido teórico de 50 mg. Suponiendo una diferencia de 9 veces en las afinidades de unión, un comprimido de 50 mg que es 99,95% puro tendría aproximadamente 5,575 DAE (5,55 DAE del (R)-pramipexol y 0,025 DAE del (S)-pramipexol). De forma similar, se podría esperar que un comprimido de 25 mg presentara un DAE de 2,79 (2,78 del (R)-pramipexol y 0,0125 del (S)-pramipexol). La MTD del (S)-pramipexol después de un régimen de ajuste de 7 semanas es 4,5 mg, o 1,5 mg tres veces al día, que es equivalente a un DAE de 4,5 en un día o DAE de 1,5 en una sola dosis. Además, la cantidad de dosis NOAE para el (S)-pramipexol es inferior a 1,5 mg, preferiblemente inferior a 0,50 mg, o más preferiblemente inferior a 0,05 mg, que son cada una equivalente a DAE 1,5, DAE 0,5, y DAE 0,05, respectivamente. Dado que la dosis única de MTD para el (S)-pramipexol tiene DAE 1,5 y el NOEL de (S)-pramipexol tiene menos de aproximadamente DAE 1,5, una sola dosis de 50 mg con un DAE de 5,55 y una sola dosis de 25 mg con un DAE de 2,79, estarían impedidas cuando se hace referencia solo a las relaciones de afinidades de unión comparativas obtenidas de la bibliografía. Además, el uso de una pureza quirál alta de 99,95% como se usa en estas dosis teóricas, daría como resultado DAE inaceptablemente altos de 5,55 y 2,79 más allá de la dosis única de DAE de MTD de 1,5 mg, y mucho más allá de los NOEL preferidos de DAE 0,5 y DAE 0,05.

**[0032]** Al contrario, algunas realizaciones de la descripción implican purezas quirales inesperadamente altas que se han logrado. Estas purezas han conducido a MTD y NOEL para el (R)-pramipexol que son mayores de lo que se había apreciado previamente basándose en las afinidades de unión comparativas obtenidas de la bibliografía. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas, dosis iniciales, procedimiento de tratamiento y kits que comprenden (R)-pramipexol de alta pureza quirál. Continuando la descripción anterior, se predeciría que una dosis de 25 mg con una pureza quirál similar de 99,95% estaría por encima de la MTD o NOEL para el (S)-pramipexol y, por lo tanto, da como resultado efecto secundarios adversos observables. Sin embargo, los estudios en perros sugieren que el (R)-pramipexol de alta pureza quirál da como resultado cantidades de dosis de NOEL inesperadas respecto a las que se habían previsto (tabla 10). De forma increíble, una dosis de 25 mg/kg de (R)-pramipexol sin cantidad detectable de (S)-pramipexol (límite de detección de 0,05%) daba como resultado efectos no observables en perros, lo cual es inesperado basándose en los datos de afinidad de unión de la bibliografía.

**[0033]** Además, los estudios en perros demuestran la alta pureza quirál (acercándose a la absoluta) de las composiciones de pramipexol para el enantiómero (R). El (R)-pramipexol se administra con niveles de dosis elevados en los estudios descritos en el presente documento (equivalentes a dosis humanas de 1.000 mg a 3.000 mg; véase los ejemplos) de modo que incluso la cantidad más pequeña de (S)-pramipexol contribuiría al NOEL y MTD observados. Por ejemplo, con referencia a equivalencias de dosis para seres humanos basándose en los datos obtenidos en perros, se ha mostrado que la MTD para el enantiómero (R) era 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 solo 0,30 mg para el mismo sujeto (tabla 11). Esto es una diferencia de 10.000 veces. La dosis de NOEL para el enantiómero (R) es 20.000 veces mayor que para el enantiómero (S) (tabla 11). Por lo tanto, las composiciones de (R)-pramipexol usadas en estos estudios deben ser al menos 99,99% puras si se asume que los efectos secundarios observados derivan solo de la contaminación por el enantiómero (S). Por otra parte, estos datos demuestran los niveles altos de dosis del enantiómero (R) del pramipexol que se pueden administrar con seguridad. Estos datos destacan la utilidad de la alta pureza quirál del enantiómero (R) del pramipexol en diferentes realizaciones descritas en el presente documento.

**[0034]** La presente descripción proporciona además composiciones farmacéuticas, dosis iniciales, procedimientos y kits que comprenden (R)-pramipexol con dosis mayores y purezas quirales mayores. Como se ha descrito antes, la bibliografía había sugerido previamente que las relaciones de afinidades de unión en los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> eran aproximadamente de 9 a 21 y 50, respectivamente (véase el ejemplo 1 y la tabla 10 más adelante). Se ha encontrado inesperadamente que las relaciones de afinidades de unión comparativas de S:R en los



receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> eran aproximadamente 290 y 649, cuando se usaba el (R)-pramipexol de alta pureza quiral.

**[0035]** Como se describe con mayor detalle más adelante, esto sugiere que las relaciones de afinidades de unión comparativas son aproximadamente de 13 a 32 veces las relaciones de afinidades de unión comparativas publicadas en la bibliografía. La bibliografía está llena de informes del impacto adverso del (S)-pramipexol. Aunque los datos in vitro y la afinidad de unión se presentan como apoyo de la presente invención, es apremiante la importancia de una síntesis económica y eficaz que se hace evidente cuando se comparan los datos in vitro e in vivo presentados en el presente documento. Las observaciones clínicas in vivo en perros beagle indican que la relación de dosis MTD del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol es 10.000, mientras que la relación de dosis de NOAEL del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol es 20.000. La relación de dosis MTD absoluta puede ser mayor porque las purzas quirales descritas en el presente documento están limitadas al nivel de detección (véase el ejemplo 2 y la tabla 11). Basándose en la pureza quiral y las relaciones de afinidades de unión comparativas in vitro, las relaciones de dosis de NOAEL clínicas, o las relaciones de dosis MTD clínicas (en el presente documento "relaciones comparativas), ahora se puede predecir el DAE para una dosis dada de (R)-pramipexol. La tabla 1 muestra el DAE para una dosis de 25 mg de (R)-pramipexol como una función de la relación comparativa y la pureza quiral. Estos datos muestran que puede resultar un DAE mucho menor del (R)-pramipexol en función de una relación comparativa y pureza quiral. Estos datos muestran que puede resultar inesperadamente un DAE mucho menor de una forma farmacéutica de 15 mg de (R)-pramipexol de los que se había apreciado previamente, debido a las menores relaciones comparativas descritas en el presente documento cuando se comparan con las relaciones comparativas obtenidas de la bibliografía.

Tabla 1: DAE para una dosis de 25 mg de (R)-pramipexol en función del % de pureza quiral y la relación comparativa

Porcentaje de pureza quiral para R	20,000	10,000	5,000	2,400	100	10
	relación comparativa	relación comparativa	relación comparativa	relación comparativa	relación comparativa	relación comparativa
99,9967	0,0020749	0,0033249	0,0058248	0,0112413	0,2508168	2,5007425
99,9958	0,0022999	0,0035498	0,0060498	0,0114662	0,2510395	2,5009450
99,9950	0,0024999	0,0037499	0,0062498	0,0116661	0,2512375	2,5011250
99,9933	0,0029249	0,0041783	0,0066747	0,0120909	0,2516583	2,5015075
99,9900	0,0037499	0,0049998	0,0074995	0,0129156	0,2524750	2,5022500
99,9833	0,0054248	0,0066746	0,0091742	0,0145899	0,2531333	2,5037575
99,9800	0,0062498	0,0074995	0,0099990	0,0154158	0,2549500	2,5045000
99,9750	0,0074997	0,0087494	0,0112488	0,0166641	0,2561875	2,5056250
99,9667	0,0095746	0,0108242	0,0133233	0,0187382	0,2582418	2,5074925
99,9583	0,0116745	0,0129239	0,0154229	0,0208373	0,2603208	2,5093825
99,9500	0,0137494	0,0149988	0,0174975	0,0229115	0,2623750	2,5112500
99,9333	0,0179242	0,0191733	0,0216717	0,0270847	0,2665083	2,5150075
99,9000	0,0262488	0,0274975	0,0299950	0,0354063	0,2747500	2,5225000
99,8333	0,0429229	0,0441798	0,0466666	0,0520743	0,2912583	2,5375075
99,8000	0,0512475	0,0524950	0,0549900	0,0603958	0,2995000	2,5450000
99,7500	0,0637469	0,0649938	0,0674875	0,0728906	0,3118750	2,5562500
99,6667	0,0845708	0,0858167	0,0883093	0,0937065	0,3324918	2,5749925
99,5800	0,1062448	0,1074895	0,1099790	0,1153729	0,3539500	2,5945000
99,5000	0,1262438	0,1274875	0,1299750	0,1353656	0,3737500	2,6125000
99,3333	0,1679167	0,1691583	0,1764167	0,1770222	0,4150083	2,6500075
99,0000	0,2512375	0,2524750	0,2549500	0,2603125	0,4975000	2,7250000
98,3300	0,4187291	0,4199583	0,4224165	0,4277427	0,6633250	2,8757500
98,0000	0,5102250	0,5024500	0,5049000	0,5102083	0,7450000	2,9500000
97,5000	0,62621875	0,6274375	0,629875	0,6351563	0,86875	3,0625

**[0036]** La tabla 1 intenta ilustrar la importancia tanto de la pureza como de la afinidad incluso en una sola dosis oral de 25 mg. Las hipótesis en relación con la actividad dopaminérgica del (R)-pramipexol en los receptores de dopamina, aparentemente imposibilitan incluso un comprimido de (R)-pramipexol de 25 mg de alta pureza (incluso 100% de pureza). Basándose en la presente descripción se pueden prever inmediatamente numerosos 5 comprimidos para ilustrar este punto. Las tablas 1A y 1B siguientes se pretende que ilustren la importancia de la pureza de una forma farmacéutica oral individual de (R)-pramipexol ilustrando el impacto de incluso la más pequeña contaminación de la composición por (S)-pramipexol.

10

**Tabla 1A**  
**Dosis “NOAEL” de composiciones de (R)-pramipexol (basado en DAE  $\leq 0,05$ )**

	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg	500 mg
<b>% de pureza de (R)</b>	99,9000	99,9500	99,9667	99,9750	99,9800	99,9900
<b>% de impureza de (S)</b>	0,1000	0,0500	0,0333	0,0250	0,0200	0,0100
<b>DAE de impureza de (S)</b>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

15

**Tabla 1B**  
**Dosis “no eficaces” de composiciones de (R)-pramipexol (basado en DAE  $\leq 0,125$ )**

	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg	500 mg
<b>% de pureza de (R)</b>	99,7500	99,8750	99,9170	99,9380	99,9500	99,9750
<b>% de impureza de (S)</b>	0,2500	0,1250	0,0830	0,0620	0,0500	0,0250
<b>DAE de impureza de (S)</b>	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125

**[0037]** Nadie ha apreciado o articulado que fuera necesario metodología sintética para lograr purezas que superaran los límites de detección típicos. Además, nadie ha sugerido que esta dosis única debe ser 99,95% o mayor en pureza para ser adecuada para su fin previsto.

20 **[0038]** Basándose en las relaciones comparativas para la afinidad de unión, valores de NOAEL y MTD, se puede entonces predecir la cantidad de (R)-pramipexol que debería administrarse que sería equivalente a una cantidad de dosis no eficaz del (S)-pramipexol. La tabla 2 muestra el DAE en función de una dosis de (R)-pramipexol (columna de la izquierda y la relación comparativa (fila superior). Con respecto a la tabla 2, se puede elegir una 25 dosis unitaria que permita una cantidad de (R)-pramipexol que tenga un DAE que es igual a la cantidad no eficaz de (S)-pramipexol. Realmente, salvo que se desee el efecto doble DAE/NAE, debe evitarse un DAE o minimizarse en una composición farmacéutica. Por lo tanto, no debería esperarse que cualquier dosis individual mayor de 25 miligramos evitara la actividad fuera del objetivo y el experto en la técnica la evitaría expresamente. Esto no es 30 verdad si, como en la presente descripción, las relaciones comparativas superan 200. Esto se ilustra mejor en la tabla 2.

Tabla 2: DAE en función del (R)-pramipexol y la relación comparativa (suponiendo 100% de pureza quiral del (R)-pramipexol)

	20,000	10,000	5,000	2,400	1,700	1,300	650	400	300	200	100	50
2,5	0,00013	0,00025	0,0005	0,0010	0,0015	0,0019	0,0038	0,0063	0,0083	0,0125	0,0250	0,0500
5	0,00025	0,00050	0,001	0,0021	0,0029	0,0038	0,0077	0,0125	0,0167	0,0250	0,0500	0,1000
6,25	0,00031	0,00063	0,00125	0,0026	0,0037	0,0048	0,0096	0,0156	0,0208	0,0313	0,0625	0,1250
10	0,00050	0,00100	0,002	0,0042	0,0059	0,0077	0,0154	0,0250	0,0333	0,0500	0,1000	0,2000
12,5	0,00063	0,00125	0,0025	0,0052	0,0074	0,0096	0,0192	0,0313	0,0417	0,0625	0,1250	0,2500
15	0,00075	0,00150	0,003	0,0063	0,0088	0,0115	0,0231	0,0375	0,0500	0,0750	0,1500	0,3000
20	0,00100	0,00200	0,004	0,0083	0,0118	0,0154	0,0308	0,0500	0,0667	0,1000	0,2000	0,4000
25	0,00125	0,00250	0,005	0,0104	0,0147	0,0192	0,0385	0,0625	0,0833	0,1250	0,2500	0,5000
32,5	0,00163	0,00325	0,0065	0,0135	0,0191	0,0250	0,0500	0,0813	0,1083	0,1625	0,3250	0,6500
37,5	0,00188	0,00375	0,0075	0,0156	0,0221	0,0288	0,0577	0,0938	0,1250	0,1875	0,3750	0,7500
50	0,0025	0,0050	0,0100	0,0208	0,0294	0,0385	0,0769	0,1250	0,1667	0,2500	0,5000	1,0000
65	0,0033	0,0065	0,0130	0,0271	0,0382	0,0500	0,1000	0,1625	0,2167	0,3250	0,6500	1,3000
80	0,0040	0,0080	0,0160	0,0333	0,0471	0,0615	0,1231	0,2000	0,2667	0,4000	0,8000	1,6000
81,25	0,0041	0,0081	0,0163	0,0339	0,0478	0,0625	0,1250	0,2031	0,2708	0,4063	0,8125	1,6250
85	0,0043	0,0085	0,0170	0,0354	0,0500	0,0654	0,1308	0,213	0,283	0,425	0,850	1,700
100	0,0050	0,0100	0,0200	0,0417	0,0588	0,0769	0,1538	0,250	0,333	0,500	1,000	2,000
120	0,0060	0,0120	0,0240	0,0500	0,0706	0,0923	0,1846	0,300	0,400	0,600	1,200	2,400
130	0,0065	0,0130	0,0260	0,0542	0,0765	0,1000	0,2000	0,325	0,433	0,650	1,300	2,600
150	0,0075	0,0150	0,0300	0,0625	0,0882	0,1154	0,2308	0,375	0,500	0,750	1,500	3,000
162,5	0,0081	0,0163	0,0325	0,0677	0,0956	0,1250	0,2500	0,406	0,542	0,813	1,625	3,250
200	0,0100	0,0200	0,0400	0,0833	0,1176	0,1538	0,3077	0,500	0,667	1,000	2,000	4,000
212,5	0,011	0,021	0,043	0,0885	0,1250	0,1635	0,3269	0,531	0,708	1,063	2,125	4,250
250	0,013	0,025	0,050	0,1042	0,1471	0,1923	0,3846	0,625	0,833	1,250	2,500	5,000
260	0,013	0,026	0,052	0,1083	0,1529	0,2000	0,4000	0,650	0,867	1,300	2,600	5,200
300	0,015	0,030	0,060	0,1250	0,1765	0,2308	0,4615	0,750	1,000	1,500	3,000	6,000
325	0,016	0,033	0,065	0,135	0,191	0,250	0,500	0,813	1,083	1,625	3,250	6,500
340	0,017	0,034	0,068	0,142	0,200	0,262	0,523	0,850	1,133	1,700	3,400	6,800
350	0,018	0,035	0,070	0,146	0,206	0,269	0,538	0,875	1,167	1,750	3,500	7,000
400	0,020	0,040	0,080	0,167	0,235	0,308	0,615	1,000	1,333	2,000	4,000	8,000

500	0,025	0,050	0,100	0,208	0,294	0,385	0,769	1,3	1,7	2,5	5,0	10,0
600	0,030	0,060	0,120	0,250	0,353	0,462	0,923	1,5	2,0	3,0	6,0	12,0
625	0,031	0,063	0,125	0,260	0,368	0,481	0,962	1,6	2,1	3,1	6,3	12,5
650	0,033	0,065	0,130	0,271	0,382	0,500	1,000	1,6	2,2	3,3	6,5	13,0
850	0,043	0,085	0,170	0,354	0,500	0,654	1,308	2,1	2,8	4,3	8,5	17,0
1000	0,050	0,100	0,200	0,417	0,588	0,769	1,538	2,5	3,3	5,0	10,0	20,0
1200	0,060	0,120	0,240	0,500	0,706	0,923	1,846	3,0	4,0	6,0	12,0	24,0
1250	0,063	0,125	0,250	0,521	0,735	0,962	1,923	3,1	4,2	6,3	12,5	25,0
1300	0,065	0,130	0,260	0,542	0,765	1,000	2,000	3,3	4,3	6,5	13,0	26,0
1700	0,085	0,170	0,340	0,708	1,000	1,308	2,615	4,3	5,7	8,5	17,0	34,0
2000	0,100	0,200	0,400	0,833	1,176	1,538	3,077	5,0	6,7	10,0	20,0	40,0
2400	0,120	0,240	0,480	1,00	1,41	1,85	3,69	6,0	8,0	12,0	24,0	48,0
2500	0,125	0,250	0,500	1,04	1,47	1,92	3,85	6,3	8,3	12,5	25,0	50,0
3250	0,163	0,325	0,650	1,35	1,91	2,50	5,00	8,1	10,8	16,3	32,5	65,0
5000	0,250	0,500	1,000	2,08	2,94	3,85	7,69	12,5	16,7	25,0	50,0	100,0
6500	0,325	0,650	1,300	2,71	3,82	5,00	10,00	16,3	21,7	32,5	65,0	130,0
8500	0,425	0,850	1,700	3,54	5,00	6,54	13,08	21,3	28,3	42,5	85,0	170,0
10000	0,500	1,000	2,000	4,17	5,88	7,69	15,38	25,0	33,3	50,0	100,0	200,0
20000	1,000	2,000	4,000	8,33	11,76	15,38	30,77	50,0	66,7	100,0	200,0	400,0

Un DAE equivalente a una cantidad de dosis no eficaz del (S)-pramipexol puede ser inferior a 1,0 mg; más preferiblemente inferior a 0,5 mg y más preferiblemente inferior a 0,125 mg.

**[0039]** De forma similar, se puede determinar la cantidad de (R)-pramipexol que se podría administrar que sería equivalente a una cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable del (S)-pramipexol. La tabla 3 muestra el DAE en función de una dosis de (R)-pramipexol (columna de la izquierda) y la relación comparativa (fila superior). con respecto a la tabla 3, se puede elegir una dosis unitaria que permita una cantidad de (R)-pramipexol que tenga un DAE igual a la cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol. Aunque 0,125 evita efectos no deseados, menos de 0,05 evita NOAEL. La diferencia en las publicaciones de la bibliografía y los resultados reales es todavía más llamativa en la tabla 3.

10

Tabla 3: DAE en función de dosis de (R)-pramipexol y la relación comparativa (suponiendo 100% de pureza quiral del (R)-pramipexol)

	20,000	10,000	5,000	2,400	1,700	1,300	650	400	300	200	100	50.000
2,5	0,00013	0,00025	0,00050	0,00104	0,0015	0,0019	0,0038	0,0063	0,0083	0,0125	0,025	0,050
5	0,00025	0,00050	0,00100	0,00208	0,0029	0,0038	0,0077	0,0125	0,0167	0,0250	0,050	0,100
6,25	0,00031	0,00063	0,00125	0,00260	0,0037	0,0048	0,0096	0,0156	0,0208	0,0313	0,063	0,125
10	0,00050	0,00100	0,00200	0,00417	0,0059	0,0077	0,0154	0,0250	0,0333	0,0500	0,100	0,200
12,5	0,00063	0,00125	0,00250	0,00521	0,0074	0,0096	0,0192	0,0313	0,0417	0,0625	0,125	0,250
15	0,00075	0,00150	0,00300	0,00625	0,0088	0,0115	0,0231	0,0375	0,0500	0,0750	0,150	0,300
20	0,00100	0,00200	0,00400	0,00833	0,0118	0,0154	0,0308	0,0500	0,0667	0,1000	0,200	0,400
25	0,00125	0,00250	0,00500	0,01042	0,0147	0,0192	0,0385	0,0625	0,0833	0,1250	0,250	0,500
32,5	0,00163	0,00325	0,00650	0,01354	0,0191	0,0250	0,0500	0,0813	0,1083	0,1625	0,325	0,650
37,5	0,00188	0,00375	0,00750	0,01563	0,0221	0,0288	0,0577	0,0938	0,1250	0,1875	0,375	0,750
50	0,0025	0,0050	0,0100	0,0208	0,0294	0,0385	0,0769	0,1250	0,1667	0,2500	0,500	1,000
65	0,0033	0,0065	0,0130	0,0271	0,0382	0,0500	0,1000	0,1625	0,2167	0,3250	0,650	1,300
80	0,0040	0,0080	0,0160	0,0333	0,0471	0,0615	0,1231	0,2000	0,2667	0,4000	0,800	1,600

## ES 2 611 314 T3

81,25	0,0041	0,0081	0,0163	0,0339	0,0478	0,0625	0,1250	0,2031	0,2708	0,4063	0,813	1,625
85	0,0043	0,0085	0,0170	0,0354	0,0500	0,0654	0,1308	0,2125	0,2833	0,4250	0,850	1,700
100	0,0050	0,0100	0,0200	0,0417	0,0588	0,0769	0,1538	0,2500	0,3333	0,5000	1,000	2,000
120	0,0060	0,0120	0,0240	0,0500	0,0706	0,0923	0,1846	0,3000	0,4000	0,6000	1,200	2,400
130	0,0065	0,0130	0,0260	0,0542	0,0765	0,1000	0,2000	0,3250	0,4333	0,6500	1,300	2,600
150	0,0075	0,0150	0,0300	0,0625	0,0882	0,1154	0,2308	0,3750	0,5000	0,7500	1,500	3,000
162,5	0,0081	0,0163	0,0325	0,0677	0,0956	0,1250	0,2500	0,4063	0,5417	0,8125	1,625	3,250
200	0,0100	0,0200	0,0400	0,0833	0,1176	0,1538	0,3077	0,5000	0,6667	1,0000	2,000	4,000
212,5	0,0106	0,0213	0,0425	0,0885	0,1250	0,1635	0,3269	0,5313	0,7083	1,0625	2,125	4,250
250	0,0125	0,0250	0,0500	0,1042	0,1471	0,1923	0,3846	0,6250	0,8333	1,2500	2,500	5,000
260	0,0130	0,0260	0,0520	0,1083	0,1529	0,2000	0,4000	0,6500	0,8667	1,3000	2,600	5,200
300	0,0150	0,0300	0,0600	0,1250	0,1765	0,2308	0,4615	0,7500	1,0000	1,5000	3,000	6,000
400	0,0200	0,0400	0,0800	0,1667	0,2353	0,3077	0,6154	1,0000	1,3333	2,0000	4,000	8,000
500	0,0250	0,0500	0,1000	0,2083	0,2941	0,3846	0,7692	1,2500	1,6667	2,5000	5,000	10,000
600	0,0300	0,0600	0,1200	0,2500	0,3529	0,4615	0,9231	1,5000	2,0000	3,0000	6,000	12,000
625	0,0313	0,0625	0,1250	0,2604	0,3676	0,4808	0,9615	1,5625	2,0833	3,1250	6,250	12,500
650	0,0325	0,0650	0,1300	0,2708	0,3824	0,5000	1,0	1,6	2,2	3,3	6,5	13,0
850	0,0425	0,0850	0,1700	0,3542	0,5000	0,6538	1,3	2,1	2,8	4,3	8,5	17,0
1000	0,0500	0,1000	0,2000	0,4167	0,5882	0,7692	1,5	2,5	3,3	5,0	10,0	20,0
1200	0,0600	0,1200	0,2400	0,5000	0,7059	0,9231	1,8	3,0	4,0	6,0	12,0	24,0
1250	0,0625	0,1250	0,2500	0,5208	0,7353	0,9615	1,9	3,1	4,2	6,3	12,5	25,0
2000	0,1000	0,2000	0,4000	0,8333	s	1,5385	3,1	5,0	6,7	10,0	20,0	40,0
2400	0,1200	0,2400	0,4800	1,0000	1,4118	1,8462	3,7	6,0	8,0	12,0	24,0	48,0
2500	0,1250	0,2500	0,5000	1,0417	1,4706	1,9231	3,8	6,3	8,3	12,5	25,0	50,0
3250	0,1625	0,3250	0,6500	1,3542	1,9118	2,5000	5,0	8,1	10,8	16,3	32,5	65,0
5000	0,2500	0,5000	1,00	2,08	2,94	3,85	7,7	12,5	16,7	25,0	50,0	100,0
6500	0,3250	0,6500	1,30	2,71	3,82	5,00	10,0	16,3	21,7	32,5	65,0	130,0
8500	0,4250	0,8500	1,70	3,54	5,00	6,54	13,1	21,3	28,3	42,5	85,0	170,0
10000	0,5000	1,0000	2,00	4,17	5,88	7,69	15,4	25,0	33,3	50,0	100,0	200,0
20000	1,0000	2,0000	4,00	8,33	11,76	15,38	30,8	50,0	66,7	100,0	200,0	400,0

Un DAE equivalente a una cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) preferida del (S)-pramipexol puede ser inferior a 0,5 mg; preferiblemente inferior a 0,05 mg.

**[0040]** Además, la tabla 4 muestra el DAE en función de una dosis de (R)-pramipexol (columna de la izquierda) y la relación comparativa (fila superior). Con respecto a la tabla 4, se puede elegir una dosis unitaria que permita una cantidad de dosis de (R)-pramipexol que tenga un DAE particular.

Tabla 4: DAE en función de dosis de (R)-pramipexol y la relación comparativa (suponiendo 100% de pureza quirál del (R)-pramipexol)

	20,000	10,000	5,000	2,400	1,700	1,300	650	400	300	200	100	50
2,5	0,00013	0,00025	0,00050	0,0010	0,0015	0,0019	0,0038	0,0063	0,0083	0,013	0,025	0,050
5	0,00025	0,00050	0,00100	0,0021	0,0029	0,0038	0,0077	0,0125	0,0167	0,025	0,050	0,100
6,25	0,00031	0,00063	0,00125	0,0026	0,0037	0,0048	0,0096	0,0156	0,0208	0,031	0,063	0,125
10	0,00050	0,00100	0,00200	0,0042	0,0059	0,0077	0,0154	0,0250	0,0333	0,050	0,100	0,200
12,5	0,00063	0,00125	0,00250	0,0052	0,0074	0,0096	0,0192	0,0313	0,0417	0,063	0,125	0,250
15	0,00075	0,00150	0,00300	0,0063	0,0088	0,0115	0,0231	0,0375	0,0500	0,075	0,150	0,300
20	0,00100	0,00200	0,00400	0,0083	0,0118	0,0154	0,0308	0,0500	0,0667	0,100	0,200	0,400
25	0,00125	0,00250	0,00500	0,0104	0,0147	0,0192	0,0385	0,0625	0,0833	0,125	0,250	0,500

## ES 2 611 314 T3

40	0,00200	0,00400	0,00800	0,0167	0,0235	0,0308	0,0615	0,1000	0,1333	0,200	0,400	0,800
50	0,00250	0,00500	0,010	0,021	0,029	0,038	0,077	0,125	0,167	0,250	0,500	1,000
60	0,00300	0,00600	0,012	0,025	0,035	0,046	0,092	0,150	0,200	0,300	0,600	1,200
65	0,00325	0,00650	0,013	0,027	0,038	0,050	0,100	0,163	0,217	0,325	0,650	1,300
80	0,00400	0,00800	0,016	0,033	0,047	0,062	0,123	0,200	0,267	0,400	0,800	1,600
85	0,00425	0,00850	0,017	0,035	0,050	0,065	0,131	0,213	0,283	0,425	0,850	1,700
100	0,00500	0,010	0,020	0,042	0,059	0,077	0,154	0,250	0,333	0,500	1,000	2,000
130	0,00650	0,013	0,026	0,054	0,076	0,100	0,200	0,325	0,433	0,650	1,300	2,600
150	0,00750	0,015	0,030	0,063	0,088	0,115	0,231	0,375	0,500	0,750	1,500	3,000
162,5	0,00813	0,016	0,033	0,068	0,096	0,125	0,250	0,406	0,542	0,813	1,625	3,250
200	0,010	0,020	0,040	0,083	0,118	0,154	0,308	0,500	0,667	1,000	2,000	4,000
260	0,013	0,026	0,052	0,108	0,153	0,200	0,400	0,650	0,867	1,300	2,6	5,2
300	0,015	0,030	0,060	0,125	0,176	0,231	0,462	0,750	1,000	1,500	3,0	6,0
325	0,016	0,033	0,065	0,135	0,191	0,250	0,500	0,813	1,083	1,625	3,3	6,5
340	0,017	0,034	0,068	0,142	0,200	0,262	0,523	0,850	1,133	1,700	3,4	6,8
350	0,018	0,035	0,070	0,146	0,206	0,269	0,538	0,875	1,167	1,750	3,5	7,0
400	0,020	0,040	0,080	0,167	0,235	0,308	0,615	1,000	1,333	2,000	4,0	8,0
480	0,024	0,048	0,096	0,200	0,282	0,369	0,738	1,200	1,600	2,400	4,8	9,6
500	0,025	0,050	0,100	0,208	0,294	0,385	0,769	1,250	1,667	2,500	5,0	10,0
600	0,030	0,060	0,120	0,250	0,353	0,462	0,923	1,500	2,000	3,000	6,0	12,0
850	0,043	0,085	0,170	0,354	0,500	0,654	1,308	2,125	2,833	4,250	8,5	17,0
1000	0,050	0,100	0,200	0,417	0,588	0,769	1,538	2,500	3,3	5,0	10,0	20,0
1200	0,060	0,120	0,240	0,500	0,706	0,923	1,846	3,000	4,0	6,0	12,0	24,0
1250	0,063	0,125	0,250	0,521	0,735	0,962	1,923	3,125	4,2	6,3	12,5	25,0
1300	0,065	0,130	0,260	0,542	0,765	1,000	2,000	3,250	4,3	6,5	13,0	26,0
1500	0,075	0,150	0,300	0,625	0,882	1,154	2,308	3,750	5,0	7,5	15,0	30,0
1700	0,085	0,170	0,340	0,708	1,000	1,308	2,615	4,250	5,7	8,5	17,0	34,0
2000	0,100	0,200	0,400	0,833	1,176	1,538	3,077	5,000	6,7	10,0	20,0	40,0
2400	0,120	0,240	0,480	1,000	1,412	1,846	3,692	6,000	8,0	12,0	24,0	48,0
2500	0,125	0,250	0,500	1,042	1,471	1,923	3,846	6,250	8,3	12,5	25,0	50,0
3250	0,163	0,325	0,650	1,354	1,912	2,500	5,000	8,125	10,8	16,3	32,5	65,0
4000	0,200	0,400	0,800	1,667	2,353	3,077	6,154	10,000	13,3	20,0	40,0	80,0
5000	0,250	0,500	1,000	2,083	2,941	3,846	7,7	12,5	16,7	25,0	50,0	100,0
6500	0,325	0,650	1,300	2,708	3,824	5,000	10,0	16,3	21,7	32,5	65,0	130,0
8500	0,425	0,850	1,700	3,542	5,000	6,538	13,1	21,3	28,3	42,5	85,0	170,0
10000	0,500	1,000	2,000	4,167	5,882	7,692	15,4	25,0	33,3	50,0	100,0	200,0
12000	0,600	1,200	2,400	5,000	7,059	9,231	18,5	30,0	40,0	60,0	120,0	240,0
20000	1,000	2,000	4,000	8,333	11,765	15,385	30,8	50,0	66,7	100,0	200,0	400,0
25000	1,250	2,500	5,000	10,417	14,706	19,231	38,5	62,5	83,3	125,0	250,0	500,0
35000	1,750	3,500	7,000	14,583	20,588	26,923	53,8	87,5	116,7	175,0	350,0	700,0
50000	2,500	5,000	10,000	20,833	29,412	38,462	76,9	125,0	166,7	250,0	500,0	1000,0
75000	3,750	7,500	15,000	31,250	44,118	57,692	115,4	187,5	250,0	375,0	750,0	1500,0
100000	5,000	10,000	20,000	41,667	58,824	76,923	153,8	250,0	333,3	500,0	1000,0	2000,0

DAE inferior a 0,2 o inferior a 5.

- 5 **[0041]** Las relaciones comparativas mayores descritas en el presente documento sugieren además que una dosis dada de (R)-pramipexol puede contener una determinada cantidad de impureza de (S)-pramipexol antes de superar el DAE aceptable. Por ejemplo, la tabla 3 muestra que una dosis de 25 mg de (R)-pramipexol da un DAE de

0,00125 con una relación comparativa de 20.000 como sugiere la relación de NOAEL del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol en los estudios con perros, suponiendo una pureza quiral de 100% del (R)-pramipexol. Teóricamente, se podrían añadir 1,4 mg adicionales de (S)-pramipexol sin superar el DAE para una dosis única de MTD de (S)-pramipexol, mientras que se podrían añadir 0,045 mg de (S)-pramipexol antes de superar la cantidad de dosis de NOAEL del (S)-pramipexol. Estas composiciones sería 96% pura y 99,8% pura. En cambio, 25 mg de (R)-pramipexol 100% puro daría un DAE de 2,78, usando la relación de afinidades de unión comparativa de 9 de la bibliografía, sugiriendo que incluso una pureza de 100% sería insuficiente para evitar efectos secundarios adversos. Por lo tanto, la presente descripción proporciona además dosis particulares de (R)-pramipexol que toleran inesperadamente pequeñas cantidades de impurezas de (S)-pramipexol.

10

#### *Definiciones adicionales*

**[0042]** También debe indicarse que como se usa en el presente documento y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la”, incluyen la referencia plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una “sal” es una referencia a uno o más disolventes orgánicos y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en la materia, etc.

15

**[0043]** Como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa más o menos 10% del valor numérico que se está usando. Por lo tanto, aproximadamente 50% significa en el intervalo de 45-55%. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados entendidos normalmente por el experto en la técnica.

20

**[0044]** Como se usa en el presente documento, la expresión “relación de afinidades de unión comparativa” se refiere a la afinidad de unión a los receptores de dopamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> (valor de Cl<sub>50</sub>) del (R)-pramipexol dividido entre la afinidad de unión a los receptores de dopamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> (valor de Cl<sub>50</sub>) del (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la relación de afinidades de unión comparativa se refiere a la relación de los valores de Cl<sub>50</sub> en el receptor D<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la relación de afinidades de unión comparativa se refiere a la relación de los valores de Cl<sub>50</sub> en el receptor D<sub>3</sub>.

25

**[0045]** Como se usa en el presente documento, la expresión “relación comparativa” se refiere a uno de los siguientes: 1) la relación de los valores de Cl<sub>50</sub> en los receptores D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> para el (R)-pramipexol respecto al (S)-pramipexol; 2) la relación de las cantidades de MTD para el (R)-pramipexol respecto al (S)-pramipexol; o 3) la relación de las cantidades de dosis de NOAEL para el (R)-pramipexol respecto al (S)-pramipexol.

30

**[0046]** Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad de dosis diaria” se refiere a la cantidad de dosis de pramipexol al día que se administra o prescribe a un paciente. Esta cantidad se puede administrar en dosis unitarias múltiples o en una dosis unitaria única, en un solo momento durante el día o en múltiples momentos durante el día.

35

**[0047]** Como se usa en el presente documento, la expresión “equivalente de actividad dopaminérgica” (DAE) se refiere a la medida de la actividad en los receptores de dopamina que es equivalente a la actividad de 1 mg de (S)-pramipexol en los receptores de dopamina.

40

**[0048]** Una “cantidad de dosis” como se usa en el presente documento, en general es igual a la dosis del principio activo que se puede administrar una vez al día, o se puede administrar varias veces al día (p. ej., la dosis unitaria es una fracción de la dosis diaria deseada). Por ejemplo, una cantidad de dosis no eficaz de 0,5 mg/día de (S)-pramipexol se puede administrar como 1 dosis de 0,5 mg, 2 dosis de 0,25 mg cada una o 4 dosis de 0,125 mg. La expresión “dosis unitaria” como se usa en el presente documento se puede usar para indicar una cantidad discreta de la composición terapéutica que comprende una cantidad predeterminada del compuesto activo. La cantidad del principio activo en general es igual a la dosis del principio activo que se puede administrar una vez al día, o se puede administrar varias veces al día (p. ej., la dosis unitaria es una fracción de la dosis diaria deseada). La dosis unitaria también se puede usar para indicar la dosis diaria total, que se puede administrar una vez al día o se puede administrar como una fracción conveniente de dicha dosis (p. ej., la dosis unitaria es la dosis diaria total que se puede dar en incrementos fraccionarios, tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de la dosis).

50

55

**[0049]** Como se usa en el presente documento, los términos “enantiómeros”, “estereoisómeros” e “isómeros ópticos” se pueden usar de forma intercambiable y se refieren a moléculas que contienen un centro asimétrico o quiral y son imágenes especulares no superponibles entre sí. Como se usa en el presente documento, la expresión “quiralmente puro” o “enantioméricamente puro” se pueden usar para indicar que el compuesto contiene al menos



99,95% de un solo isómero óptico. La expresión “enantioméricamente enriquecido”, salvo que se mencione un número, se puede usar para indicar que al menos 51% del material es un solo enantiómero. La expresión “enriquecimiento enantiomérico” como se usa en el presente documento se refiere a un aumento en la cantidad de un enantiómero comparado con el otro. Una mezcla “racémica” es una mezcla de cantidades iguales de los 5 enantiómeros (R) y (S) de una molécula quiral.

**[0050]** Como se usa en el presente documento, un “kit” se refiere a una o más composiciones farmacéuticas e instrucciones para la administración o prescripción de una o más composiciones. Las instrucciones pueden consistir en un prospecto, instrucciones en un envase de una o más composiciones farmacéuticas, o cualquier otra 10 instrucción.

**[0051]** Como se usa en el presente documento, el término “Mirapex®” se refiere a comprimidos que contienen dihidrocloruro de (S)-pramipexol, que tiene el nombre químico dihidrocloruro de (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino)benzotiazol monohidrato. 15

**[0052]** Como se usa en el presente documento, la expresión “paciente no tratado previamente” se refiere a un paciente que no ha recibido previamente tratamiento con pramipexol (sea (R)-pramipexol o (S)-pramipexol) o que no ha recibido un régimen de ajuste de la dosis de pramipexol antes de recibir la dosis inicial de pramipexol.

**[0053]** Como se usa en el presente documento, el término “neuroprotector” se refiere a cualquier agente que puede prevenir o ralentizar el avance de la degeneración neuronal y/o puede prevenir la muerte de células neuronales. 20

**[0054]** El término “paciente” y “sujeto” son intercambiables y se pueden usar para indicar cualquier organismo vivo que se puede tratar con los compuestos de la presente descripción. Como tales, los términos “paciente” y “sujeto” pueden incluir, pero no se limitan a cualquier mamífero no humano, primate o ser humano. En algunas realizaciones, el “paciente” o “sujeto” es un mamífero, tal como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates o seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un adulto, niño o bebé. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un ser humano. 30

**[0055]** Como se usa en el presente documento, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” pretende indicar aquellas sales que son, basado en el buen criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas 35 en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. (1977) *J. Pharm. Sciences*, Vol 6. 1-19, describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle.

**[0056]** La expresión “composición farmacéutica” indicará una composición que comprende al menos un principio activo, de modo que la composición es factible para la investigación de un resultado de eficacia, específico 40 en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la materia entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un principio activo tiene el resultado de eficacia deseado basándose en las necesidades del experto.

**[0057]** Como se usa en el presente documento, el término “(R)-pramipexol” se refiere al enantiómero (R) del pramipexol, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente el enantiómero R(+) del pramipexol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. “(R)-pramipexol” también puede incluir el hidrato del enantiómero (R) del pramipexol, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el (R)-pramipexol es el dihidrocloruro de (R)-pramipexol monohidrato. 45

**[0058]** Como se usa en el presente documento, el término “(S)-pramipexol” se refiere al enantiómero (S) del pramipexol, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente el enantiómero S(-) del pramipexol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. “(S)-pramipexol” también puede incluir el hidrato del enantiómero (S) del pramipexol, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 50

**[0059]** Como se usa en el presente documento, el término “sal” del (R)-pramipexol como se usa en el presente documento, es cualquier sal de adición de ácido, preferiblemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a sales de ácidos halogenhídricos tales como, por ejemplo, sal de ácido bromhídrico, clorhídrico y yodhídrico; una sal de ácido inorgánico tal como, por ejemplo, sal de ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; sal de ácido orgánico tal como, por ejemplo, sales de ácido sulfónico 55

(metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico), sales de ácido acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mícico, pámico, pantoténico, oxálico y maleico; y una sal de aminoácido tal como sal de ácido aspártico o glutámico. La sal de adición de ácido puede ser una sal de adición de mono o diácido, tal como sal de ácido halogenhídrico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. En todos los casos, la sal de adición de ácido se usa como un reactivo aquiral que no se selecciona basándose en ninguna preferencia esperada o conocida para la interacción con o precipitación de un isómero óptico específico de los productos descritos en el presente documento (p. ej., al contrario del uso específico de ácido D(+)-tartárico en la técnica anterior, que puede precipitar con preferencia el (R)-pramipexol).

10 **[0060]** Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad de dosis diaria inicial” se refiere a la cantidad de pramipexol al día que se administra o prescribe a un paciente que empieza el tratamiento con pramipexol, que no se ha sometido previamente a un régimen de ajuste de la dosis de pramipexol. Esta cantidad se puede administrar en múltiples dosis unitarias o en una sola dosis unitaria, en un solo momento durante el día o en múltiples momentos durante el día.

15

**[0061]** “Cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no ha experimentado 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 está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener o ralentizar el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir o reducir la patología y/o sintomatología).

**[0062]** El término “tratar” se puede considerar que significa profilaxis de un trastorno, enfermedad o afección específico, alivio de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específico y/o prevención de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección específico. En algunas realizaciones, el término se refiere a ralentizar el avance del trastorno, enfermedad o afección o aliviar los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección específico. En otras realizaciones, el término se refiere a ralentizar el avance del trastorno, enfermedad o afección. En algunas realizaciones, el término se refiere a aliviar los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección. En algunas realizaciones, el término se refiere a restablecer la función que estaba deteriorada o perdida debido a un trastorno, enfermedad o afección específico.

**[0063]** El término “trituration” se puede usar para indicar un procedimiento de solidificación de un compuesto químico. La trituration implica agitar el compuesto mediante agitación, golpeo o un procedimiento similar hasta que el compuesto químico forma un sólido cristalino o precipita. Este sólido puede actuar para sembrar el compuesto químico restante en solución, haciendo que precipite o cristalice de la solución.

**[0064]** Aunque se puede usar cualesquiera procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de las realizaciones de la presente descripción, los procedimientos, dispositivos y materiales preferidos se describen ahora.

45

#### *Composiciones farmacéuticas*

**[0065]** La alta pureza del pramipexol como se usa en el presente documento, (R)-pramipexol, permite composiciones terapéuticas que tienen un amplio intervalo de dosis individual y diaria. Como tal, en un primer aspecto, la presente descripción proporciona una composición que comprende (R)-pramipexol. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0066]** En algunas realizaciones la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a

55

aproximadamente 40 mg/kg/día. En alguna realización, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, las dosis pueden ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. La cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser aproximadamente, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis, preferiblemente 2 o 3 dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida.

**[0067]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

**[0068]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.

**[0069]** Las realizaciones para las cantidades de (R)-pramipexol en la composición, la pureza quiral y la forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en una combinación adecuada.

**[0070]** En otro aspecto, la presente descripción se refiere a composiciones que comprenden pramipexol que son quiralmente puras para el (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En alguna realización, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. En algunas realizaciones, las composiciones se administran en dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, las composiciones se administran en dosis de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg.

mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día. Estas dosis de pramipexol preferiblemente están en preparaciones que tienen una pureza química de 97% o mayor y una pureza quiral para el (R)-pramipexol, de 99,6% o mayor, 99,7% o mayor, 99,8% o mayor, 99,9% o mayor, 15 preferiblemente 99,95% o mayor y más preferiblemente 99,99% o mayor. En una realización preferida, las composiciones que comprenden pramipexol pueden tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 100%. Las composiciones pueden comprender además un vehículo. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral, preferiblemente como una dosis oral sólida, y más preferiblemente como una dosis oral sólida que puede ser una cápsula o comprimido. En realizaciones preferidas, las composiciones descritas en el 20 presente documento se pueden formular como comprimidos para la administración oral.

**[0071]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona además una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

**[0072]** En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente 100 mg/día to 600 mg/día. La cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser aproximadamente, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. 50 En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma 55

farmacéutica oral sólida.

- [0073]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.
- [0074]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.
- [0075]** Las realizaciones para las cantidades de (R)-pramipexol en la composición, la pureza quiral y la forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en una combinación adecuada.
- [0076]** En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona una composición que consisten esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol, en donde la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,9%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,99% o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%.
- [0077]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.
- [0078]** En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona además una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis no eficaz de de (S)-pramipexol. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [0079]** En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 4 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente 100 mg/día to 600 mg/día. La cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser aproximadamente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. En algunas realizaciones,

la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida.

10 **[0080]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

15 **[0081]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera aproximadamente 1,0 mg. En realizaciones más preferidas, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,25 mg, o aproximadamente 0,125 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es menor de aproximadamente 0,125 mg.

20 **[0082]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.

25 **[0083]** Las realizaciones para las cantidades de (R)-pramipexol en la composición, la pureza quiral, cantidad de dosis no eficaz y la forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en una combinación adecuada.

30 **[0084]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol administrada en una forma farmacéutica unitaria. Preferiblemente, las formas farmacéuticas unitarias incluyen las adecuadas para administración oral, que incluyen, pero no se limitan a cápsulas, comprimidos y similares. La tabla 5 muestra diferentes realizaciones de ejemplo. Se muestra en cada columna de la tabla 5 la cantidad de (S)-pramipexol que se puede coadministrar en una cantidad de dosis no eficaz en función de la pureza quiral de la composición para el enantiómero (R) del pramipexol. La cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día.

55 **[0085]** La cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol puede ser preferiblemente inferior a 1,0 mg/día, inferior a 0,5 mg/día, e inferior a 0,125 mg/día. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, una dosis de 500 mg/día administrada a un paciente como una sola dosis unitaria puede tener una pureza quiral para el enantiómero R(+) del pramipexol de al menos aproximadamente 99,80% de modo que la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol puede permanecer inferior a 1,0 mg/día, más preferiblemente aproximadamente 99,90% de modo que la cantidad de

dosis no eficaz de (S)-pramipexol puede permanecer inferior a 0,5 mg/día, y más preferiblemente aproximadamente 99,975% de modo que la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol puede permanecer inferior a 0,125 mg/día. Las realizaciones para la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol, y las realizaciones de pureza quiral citadas en el presente documento se pueden combinar en cualquier combinación adecuada. Con respecto a la tabla 5, 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 de dosis no eficaz de (S)-pramipexol como se expone en el presente documento.

**[0086]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral y comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor de 100 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,125 mg. Otra realización preferida es una composición farmacéutica adecuada para la administración oral que comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor de 250 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,125 mg. Otra realización preferida más es una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 500 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,125 mg. Las composiciones farmacéuticas preferidas para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas y similares.

**[0087]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como un comprimido adecuado para administración oral y comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 50 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,50 mg, preferiblemente una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 100 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,50 mg, y más preferiblemente una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 250 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,50 mg. Otra realización preferida es una composición farmacéutica formulada como un comprimido adecuada para administración oral, que comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 500 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,50 mg.

**Tabla 5: Cantidades de dosis no eficaces preferidas de (S)-pramipexol basadas en la pureza quiral de la composición para el (R)-pramipexol**

Porcentaje de pureza quiral	Cantidad de dosis unitaria de (R)-pramipexol (mg)										
	20	25	50	75	100	120	150	200	250	500	1000
99,988	0,003	0,003	0,006	0,009	0,013	0,015	0,019	0,025	0,031	0,063	0,125
99,979	0,004	0,005	0,010	0,016	0,021	0,025	0,031	0,042	0,052	0,104	0,200
99,975	0,005	0,006	0,013	0,019	0,025	0,030	0,038	0,050	0,063	0,125	0,250
99,950	0,010	0,012	0,025	0,037	0,050	0,060	0,075	0,100	0,125	0,250	0,500
99,938	0,012	0,016	0,031	0,047	0,063	0,075	0,094	0,125	0,156	0,313	0,630
99,917	0,017	0,021	0,042	0,062	0,083	0,100	0,125	0,167	0,208	0,416	0,830
99,900	0,020	0,025	0,050	0,075	0,100	0,120	0,150	0,200	0,250	0,500	1,000
99,896	0,021	0,026	0,052	0,078	0,104	0,125	0,156	0,208	0,261	0,521	1,040
99,875	0,025	0,031	0,063	0,094	0,125	0,150	0,188	0,250	0,313	0,625	1,250
99,833	0,033	0,042	0,083	0,125	0,167	0,200	0,250	0,333	0,417	0,834	1,670
99,800	0,040	0,050	0,100	0,150	0,200	0,240	0,300	0,400	0,500	1,000	2,000
99,750	0,050	0,063	0,125	0,188	0,250	0,300	0,375	0,500	0,625	1,250	2,500
99,667	0,067	0,083	0,167	0,250	0,333	0,400	0,500	0,667	0,833	1,667	3,330
99,600	0,080	0,100	0,200	0,300	0,400	0,480	0,600	0,800	1,000	2,000	4,000
99,583	0,083	0,104	0,209	0,313	0,417	0,500	0,625	0,834	1,042	2,085	4,170
99,500	0,100	0,125	0,250	0,375	0,500	0,600	0,750	1,000	1,250	2,500	5,000
99,375	0,125	0,156	0,313	0,469	0,625	0,750	0,938	1,250	1,563	3,125	6,250
99,333	0,133	0,167	0,333	0,500	0,667	0,800	1,000	1,333	1,667	3,334	6,670
99,167	0,167	0,208	0,417	0,625	0,833	1,000	1,250	1,667	2,083	4,166	8,330
99,000	0,200	0,250	0,500	0,750	1,000	1,200	1,500	2,000	2,500	5,000	10,000
98,750	0,250	0,313	0,625	0,938	1,250	1,500	1,875	2,500	3,125	6,250	12,500
98,667	0,267	0,333	0,667	1,000	1,333	1,600	2,000	2,667	3,333	6,666	13,330
98,500	0,300	0,375	0,750	1,125	1,500	1,800	2,250	3,000	3,750	7,500	15,000
98,000	0,400	0,500	1,000	1,500	2,000	2,400	3,000	4,000	5,000	10,000	20,000
97,500	0,500	0,625	1,250	1,875	2,500	3,000	3,750	5,000	6,250	12,500	25,000
97,000	0,600	0,750	1,500	2,250	3,000	3,600	4,500	6,000	7,500	15,000	30,000
96,000	0,800	1,000	2,000	3,000	4,000	4,800	6,000	8,000	10,000	20,000	40,000
95,000	1,000	1,250	2,500	3,750	5,000	6,000	7,500	10,000	12,500	25,000	50,000
92,500	1,500	1,875	3,750	5,625	7,500	9,000	11,250	15,000	18,750	37,500	75,000

Una cantidad de dosis no eficaz preferida del (S)-pramipexol puede ser inferior a 1,0 mg; más preferiblemente inferior a 0,5 mg, y más preferiblemente inferior a 0,125 mg.

5

**[0088]** Las realizaciones para las cantidades de (R)-pramipexol en la composición, la pureza quiral, cantidad de dosis no eficaz y la forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en una combinación adecuada.

10 **[0089]** Otra realización de la presente descripción es una composición farmacéutica formulada como un comprimido adecuado para la administración oral que comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 50 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,25 mg, preferiblemente una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 100 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es



menor de aproximadamente 0,25 mg, y más preferiblemente una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 250 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,25 mg. Otra realización preferida es una composición farmacéutica formulada como un comprimido adecuado para la administración oral que comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor que 500 mg y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,25 mg.

**[0090]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de (S)-pramipexol. La composición terapéutica puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0091]** En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. La cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida.

**[0092]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

**[0093]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable de (S)-pramipexol es menor de aproximadamente 1,50 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de nivel de efecto adverso no observable de (S)-pramipexol es menor de aproximadamente 0,5 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de nivel de efecto adverso no observable de (S)-pramipexol es menor de aproximadamente 0,05 mg.

**[0094]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas

realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.

**[0095]** Las realizaciones para las cantidades de (R)-pramipexol en la composición, la pureza quiral, cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable y la forma farmacéutica que se describen por separado en el presente documento por brevedad, se pueden unir en una combinación adecuada.

**[0096]** En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol, administrada en una forma farmacéutica unitaria. Preferiblemente, las formas farmacéuticas unitarias incluyen las adecuadas para la administración oral, incluyendo, pero no limitado a cápsulas, comprimidos y similares. La tabla 6 muestra diferentes realizaciones de ejemplo. Se muestra en cada columna de la tabla 6 la cantidad de (S)-pramipexol que se puede coadministrar en una cantidad de dosis de NOAEL en función de la pureza quiral de la composición para el enantiómero R(+) del pramipexol. La cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día.

**[0097]** La dosis de NOAEL de (S)-pramipexol puede ser preferiblemente inferior a 1,5 mg, preferiblemente inferior a 0,5 mg, o más preferiblemente inferior a 0,05 mg. Por lo tanto, como ejemplo no limitante, se puede administrar una dosis de 1.500 mg/día a un paciente como una única dosis unitaria que puede tener una pureza quiral del enantiómero R(+) del pramipexol que es al menos aproximadamente 99,967% de modo que la dosis no adversa de (S)-pramipexol puede permanecer inferior a 0,50 mg/dosis. Alternativamente, una dosis de 1.500 mg/día administrada a un paciente como tres dosis individuales de 500 mg puede tener una pureza quiral del (R)-pramipexol que es de al menos aproximadamente 99,90% de modo que la dosis no adversa del (S)-pramipexol puede permanecer inferior a 0,50 mg/dosis o 1,5 mg/día. Las realizaciones para la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol, la cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol y realizaciones de pureza quiral citadas en el presente documento se pueden combinar en una combinación adecuada. Con respecto a la tabla 6, 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 de dosis de efecto no adverso de (S)-pramipexol como se expone en el presente documento.

**[0098]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como un comprimido adecuado para la administración oral y comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor de 50 mg y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,05 mg, preferiblemente una cantidad de (R)-pramipexol mayor de 100 mg y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,05 y más preferiblemente una cantidad de (R)-pramipexol mayor de 250 mg y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,05 mg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como un comprimido adecuado para la administración oral y comprende una cantidad de (R)-pramipexol mayor de 500 mg y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol que es menor de aproximadamente 0,05 mg.

Tabla 6: Dosis de nivel de efecto adverso no observable de (S)-pramipexol preferidas basado en la pureza quiral de la composición de (R)-pramipexol

Porcentaje de pureza quiral	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	0,167	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
99,6667	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 cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de (S)-pramipexol puede ser inferior a 0,5 mg, preferiblemente inferior a 0,05 mg.

5

**[0099]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición para usar como un neuroprotector que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-pramipexol. La composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser útil en el tratamiento de enfermedades que se pueden

10 aliviar por la acción de un neuroprotector. Una realización adicional es una composición terapéutica para usar como un neuroprotector que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-pramipexol. La composición terapéutica puede ser útil en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la degeneración neuronal o la muerte de células neuronales.

15 **[0100]** En una realización, las composiciones de (R)-pramipexol se pueden usar para restablecer o mejorar la función neuronal, de la retina y muscular en adultos y niños. Además, las composiciones de (R)-pramipexol se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades asociadas con la disfunción mitocondrial o mayor estrés oxidativo. En algunas realizaciones, las composiciones de (R)-pramipexol pueden tratar demencias neurodegenerativas, trastornos del movimiento neurodegenerativos y ataxias, trastornos convulsivos,

trastornos o enfermedades de las neuronas motoras, y trastornos desmielinizante inflamatorios en adultos y niños. Las composiciones descritas en la presente memoria también pueden ser útiles en el tratamiento de otros trastornos no citados en el presente documento, y cualquier lista proporcionada en esta descripción tiene solo fines ilustrativos y no es limitante.

5

**[0101]** En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden (R)-pramipexol pueden ser eficaces como inhibidores del estrés oxidativo, inhibidores de la peroxidación lipídica, en la detoxificación de radicales oxígeno, y la normalización de la función mitocondrial. El estrés oxidativo puede ser causado por un aumento en el oxígeno y otros radicales libres, y se ha asociado con el trastorno neurodegenerativo mortal de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La ELA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que implica neuronas motoras de la corteza cerebral, tallo cerebral y médula espinal. Aproximadamente 10% de todos los pacientes con ELA son casos familiares, de los cuales 20% tienen mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD-1). La enzima SOD-1 puede tener una función central en la patogénesis y progresión de la esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS). Estudios recientes relacionan también la muerte neuronal prematura asociada con la ELA con genes mitocondriales mutados, que conducen a anomalías en el funcionamiento de las rutas de producción de energía en las mitocondrias.

**[0102]** Las composiciones que comprenden (R)-pramipexol también pueden ser eficaces en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. Como tan, una realización puede ser una composición que comprende (R)-pramipexol, adecuada para la administración sistémica, administración ocular o administración tópica en el ojo.

**[0103]** Por lo tanto, el efecto neuroprotector de las composiciones descritas en el presente documento puede derivar al menos en parte de la capacidad del enantiómero R del pramipexol para prevenir la muerte de células neuronales en al menos uno de tres mecanismos. Primero, el enantiómero R del pramipexol puede ser capaz de reducir la formación de especies de oxígeno reactivas en células con producción de energía mitocondrial alterada. Segundo, el enantiómero R del pramipexol puede restablecer parcialmente el potencial de la membrana mitocondrial reducido que se ha correlacionado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades de esclerosis lateral amiotrófica. Tercero, el enantiómero R del pramipexol puede bloquear las rutas de muerte celular que se producen por modelos farmacológicos de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de esclerosis lateral amiotrófica y deterioro mitocondrial.

**[0104]** Las composiciones de estas varias realizaciones que comprenden (R)-pramipexol como un agente activo, pueden ser eficaces como inhibidores del estrés oxidativo, inhibidores de la peroxidación lipídica, en la detoxificación de radicales de oxígeno y la normalización de la función mitocondrial. Además, pueden ser eficaces como tratamiento para la función motora alterada, y en enfermedades degenerativas que pueden afectar al músculo cardíaco y estriado y tejidos de la retina. Como tal, pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la ELA, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, y degeneración macular.

**[0105]** Otra realización es una composición que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol. Otra realización es una composición que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol. Otra realización, es una composición que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol. Dichas composiciones pueden ser preferiblemente composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Otra realización es una composición que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol y una cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol. Dichas composiciones pueden ser preferiblemente composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

**[0106]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona un comprimido que comprende al menos aproximadamente 100 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 1,5 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende no más de 1,0 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende no más de 0,333 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende no más de 0,3 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende no más de 0,2 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende no más de 0,125 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende además un vehículo

farmacéuticamente aceptable.

5 **[0107]** En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 1,0 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,333 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,3 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,2 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,125 mg de (S)-pramipexol.

15 **[0108]** En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 1,0 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,333 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,3 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,2 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,125 mg de (S)-pramipexol.

20 **[0109]** En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 1,0 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,333 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,3 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,2 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,125 mg de (S)-pramipexol.

30 **[0110]** En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 1,0 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,333 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,3 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,2 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,125 mg de (S)-pramipexol.

40 **[0111]** En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 1,0 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,333 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,3 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,2 mg de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol y no más de aproximadamente 0,125 mg de (S)-pramipexol.

50 **[0112]** El comprimido puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, el comprimido tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, el comprimido tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, el comprimido tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

55 **[0113]** Las realizaciones para la cantidad de (R)-pramipexol en el comprimido, la cantidad de (S)-pramipexol en el comprimido, y la pureza quiral, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.



99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la cápsula tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la cápsula tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la cápsula tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

**[0121]** Las realizaciones para la cantidad de (R)-pramipexol en la cápsula, la cantidad de (S)-pramipexol en la cápsula, y la pureza quiral, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

10

**[0122]** En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos aproximadamente 25 mg de (R)-pramipexol y menos de aproximadamente, aproximadamente 1,5 equivalentes de actividad dopaminérgica ("DAE"). La tabla 1 muestra la DAE para una dosis de 25 mg de (R)-pramipexol en función de una pureza quiral particular del (R)-pramipexol en la dosis y la relación de afinidades de unión comparativa.

15

**[0123]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente, aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica (DAE). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica. Estos valores de DAE se obtienen del nivel de efecto adverso no observables de (R)-pramipexol descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición tiene una DAE que es menor que la DAE calculada a partir de la cantidad de MTD o las cantidades de dosis no eficaces de (S)-pramipexol. Con respecto a las cantidades de dosis no eficaces de (S)-pramipexol, en algunas realizaciones, la DAE no supera aproximadamente 1,0, no supera aproximadamente 0,75, no supera aproximadamente 0,5, no supera aproximadamente 0,25, o no supera aproximadamente 0,125. Con respecto a la cantidad de MTD, la composición puede tener una DAE inferior a 1,5, inferior a 0,3, o inferior a 0,2.

20

25

**[0124]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 50 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 75 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 125 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 250 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 300 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 400 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 600 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 750 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol.

30

35

40

**[0125]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una cápsula.

45

**[0126]** Las realizaciones para la cantidad de (R)-pramipexol en la composición, la DAE, la pureza quiral, y forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

50

**[0127]** En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En alguna realización, la cantidad de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de 10

55

mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. La cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida.

**[0128]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

**[0129]** Las realizaciones para la cantidad de (R)-pramipexol en la composición, la DAE, la pureza quiral, y forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

**[0130]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona una dosis diaria inicial de (R)-pramipexol de al menos aproximadamente 25 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 50 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 75 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 125 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 150 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 200 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 300 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 400 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 500 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 600 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 750 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende al menos aproximadamente 1000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la dosis diaria inicial comprende de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg de (R)-pramipexol.

**[0131]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En alguna realización, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente



50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. La cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg.

**[0132]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

**[0133]** En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una cápsula.

**[0134]** Las realizaciones para la dosis diaria inicial de (R)-pramipexol en la composición, la pureza quiral, y forma farmacéutica, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

**[0135]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de dicha formulación; manitol en aproximadamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de dicha formulación; crospovidona en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% de dicha formulación; estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% de dicha composición; y (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un diluyente en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de dicha formulación; opcionalmente, un segundo diluyente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de dicha formulación; opcionalmente, un disgregante en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% de dicha formulación; opcionalmente, un lubricante en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% de dicha composición; y (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, estearato magnésico, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende celulosa microcristalina, manitol o combinaciones de los mismos; y además opcionalmente comprende croscarmelosa sódica o estearato magnésico, o combinaciones de los mismos.

**[0136]** La formulación puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas

realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la formulación tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la formulación tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la formulación tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

5

**[0137]** La cantidad de (R)-pramipexol en la formulación puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol en la formulación puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la formulación de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg.

**[0138]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición farmacéutica que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de dicha composición; manitol en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de dicha composición; crospovidona en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% de dicha composición; estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% de dicha composición; y (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral. En algunas realizaciones, la composición es una forma farmacéutica oral sólida.

**[0139]** La composición puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95%, o más preferiblemente al menos 99,99%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 100%. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza quiral para el (R)-pramipexol de 99,99% o mayor.

**[0140]** La cantidad de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol en las composiciones puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden (R)-pramipexol que tienen aproximadamente 25 equivalentes de actividad neuroprotectora y menos de aproximadamente 1,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene menos de

aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica.

**[0141]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 75, al menos aproximadamente 125, al menos aproximadamente 150, al menos aproximadamente 200, al menos aproximadamente 300, al menos aproximadamente 400, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 750, al menos aproximadamente 750, or al menos aproximadamente 100 equivalentes de actividad neuroprotectora. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 100 a aproximadamente 3.000, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500, de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 25 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 250 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 300 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 5.000, de 450 a aproximadamente 5.000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000, de aproximadamente 250 a aproximadamente 3.000, de aproximadamente 300 a aproximadamente 3.000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 3.000, de 450 a aproximadamente 3.000, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 250 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1.000, de 450 a aproximadamente 1.000, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 900 equivalentes de actividad neuroprotectora.

**[0142]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 100 a aproximadamente 3.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 100 a aproximadamente 3.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tiene de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 equivalentes de actividad neuroprotectora; y menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica.

**[0143]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un forma farmacéutica oral sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una cápsula.

**[0144]** Las realizaciones para los equivalentes de actividad neuroprotectora, equivalentes de actividad dopaminérgica, y forma farmacéuticas en la composición, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

*Procedimientos de tratamiento, usos y composiciones y compuestos para usar*

**[0145]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad neurodegenerativa administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol. De acuerdo con esta realización, el (R)-pramipexol se puede formular como una composición farmacéutica o terapéutica, por combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas o terapéuticas que se pueden administrar por vía oral, preferiblemente en forma de una dosis oral sólida, y más preferiblemente como una dosis oral sólida que puede ser una cápsula o comprimido. En una realización preferida, la composición farmacéutica o terapéutica se formula en forma de comprimido o cápsula para usar en vías de

administración oral. Las composiciones y cantidades de ingredientes no activos en dicha formulación pueden depender de la cantidad del principio activo, y del tamaño y forma del comprimido o cápsula. Dichos parámetros los puede apreciar y entender fácilmente un experto en la técnica. La cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser eficaz como un inhibidor del estrés oxidativo, un inhibidor de la peroxidación lipídica o en la detoxificación de radicales de oxígeno.

**[0146]** En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la dosis puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o más preferiblemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día.

**[0147]** El pramipexol puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%, preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95% y más preferiblemente al menos 99,99%. En una realización preferida, la pureza quiral para el enantiómero R(+) del pramipexol puede ser 100%.

**[0148]** En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona además un procedimiento para tratar una enfermedad neurodegenerativa aguda en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona el uso de una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol para la preparación de un medicamento para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo agudo en un paciente. En otro aspecto, la presente descripción proporciona una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo agudo en un paciente.

**[0149]** En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de accidente cerebrovascular, neurotraumatismo, disfunción metabólica aguda, secuelas de epilepsia cerebral, estado epiléptico, y encefalitis aguda.

**[0150]** En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que no ha recibido tratamiento previo.

**[0151]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de

aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En alguna realización, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día.

**[0152]** En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,5%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,6%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,7%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,8%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,9%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,99% o mayor.

**[0153]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria comprende además una cantidad de nivel de efecto adverso no observable de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis eficaz no observable de (S)-pramipexol es inferior a 1,5 mg, inferior a 0,5 mg, o inferior a 0,05 mg al día.

**[0154]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria comprende además una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera una dosis total de 1,0 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera una dosis total de 0,75 mg/día, 0,5 mg/día, 0,25 mg/día, o 0,125 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol no supera una dosis total de 0,125 mg/día.

**[0155]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

**[0156]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

- [0157]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.
- 5 **[0158]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.
- [0159]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de  
10 dosis diaria es de aproximadamente 100 mg a 3.000 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.
- [0160]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de  
15 dosis diaria es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.
- [0161]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de  
20 dosis diaria es de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.
- [0162]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de  
dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis  
diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.
- 25 **[0163]** En otra realización, el (R)-pramipexol en cada una de las realizaciones del procedimiento descrito en el presente documento se administra como una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 **[0164]** Las realizaciones para estados patológicos, tipo de paciente (no tratado previamente frente a si tratado previamente), cantidades de dosis diarias, cantidades de dosis de nivel de efecto adverso no observable, cantidades de dosis no eficaces, y purezas quirales para los procedimientos descritos en el presente documento, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.
- 35 **[0165]** Cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para los procedimientos, también se puede usar para los usos del (R)-pramipexol en la preparación de medicamentos para usar en procedimientos de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, o en la dosis diaria de (R)-pramipexol para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo agudo.
- 40 **[0166]** En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona además un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa crónica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona el uso de una cantidad de dosis diaria de  
45 aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol para preparar un medicamento para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo crónico en un paciente. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol.
- 50 **[0167]** En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad neurodegenerativa primaria, Chorea de Huntington, daño neuronal metabólicamente inducido, demencia senil de tipo Alzheimer, disfunción cognitiva asociada con la edad, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia por cuerpos de Lewy, demencia neurodegenerativa, trastorno del movimiento neurodegenerativo, ataxia de Friedreich, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, trastornos convulsivos, trastorno o  
55 enfermedad de las neuronas motoras, trastorno desmielinizante inflamatorio, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía hepática y encefalitis crónica.
- [0168]** En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que no ha recibido tratamiento previo.

**[0169]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 1.000 mg/kg/día a aproximadamente 10.000 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En alguna realización, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol puede ser de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria puede ser de 10 mg/día a 1.500 mg/día, más preferiblemente de 100 mg/día a 600 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día.

**[0170]** En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,5%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,6%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,7%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,8%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,9%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95%, o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,99% o mayor.

**[0171]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria comprende además una cantidad de nivel de efecto adverso no observable de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis eficaz no observable de (S)-pramipexol es inferior a 1,5 mg, inferior a 0,5 mg, o inferior a 0,05 mg al día.

**[0172]** En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria comprende además una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera una dosis total de 1,0 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera una dosis total de 0,75 mg/día, 0,5 mg/día, 0,25 mg/día, o 0,125 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol no supera una dosis total de 0,125 mg/día.

**[0173]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

**[0174]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de

dosis diaria es de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

**[0175]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

**[0176]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol y la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

**[0177]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 100 mg a 3.000 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.

**[0178]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.

**[0179]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.

**[0180]** En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de dosis diaria es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol y la cantidad de dosis diaria comprende además menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol.

**[0181]** En otra realización, el (R)-pramipexol en cada una de las realizaciones del procedimiento descritas en el presente documento se administra como una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0182]** Las realizaciones para estados patológicos, tipo de paciente (no tratado previamente frente a si tratado previamente), cantidades de dosis diarias, cantidades de dosis de nivel de efecto adverso no observable, cantidades de dosis no eficaces, y purezas quirales para los procedimientos descritos en el presente documento, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

**[0183]** Cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para los procedimientos, también se puede usar para los usos del (R)-pramipexol en la preparación de medicamentos para usar en procedimientos de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa crónica, o en la dosis diaria de (R)-pramipexol para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo crónico.

#### *Kits*

**[0184]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona un kit que comprende una o más composiciones farmacéuticas que comprenden (R)-pramipexol e instrucciones para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas, que comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de al menos aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente. Además, en algunas realizaciones, la presente descripción proporciona kits que comprenden una o más composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones previas de las composiciones descritas en el presente documento, o cualquier combinación de las mismas, e instrucciones para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas, que comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas de acuerdo con las realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento, o cualquier combinación de las mismas.

**[0185]** El pramipexol para usar en los kits descritos en el presente documento puede tener una pureza quiral para el (R)-pramipexol de al menos 99,5%, preferiblemente al menos 99,6%, preferiblemente al menos 99,7%,



preferiblemente al menos 99,8%, preferiblemente al menos 99,9%, preferiblemente al menos 99,95% y más preferiblemente al menos 99,99%. En una realización preferida, la pureza quiral para el enantiómero R(+) del pramipexol puede ser 100%. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral para el (R)-pramipexol es 99,99% o mayor.

**[0186]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de (R)-pramipexol de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de (R)-pramipexol de aproximadamente 3 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de (R)-pramipexol de aproximadamente 7 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de (R)-pramipexol de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg, o más preferiblemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de (R)-pramipexol de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 5.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 3.000 mg, de 450 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1.000 mg, o de 450 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria inicial de (R)-pramipexol es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis administradas a lo largo del día, por ejemplo, de 1 a 5 dosis al día, preferiblemente de 2 a 3 dosis al día.

**[0187]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol a un paciente. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente.

**[0188]** En algunas realizaciones, la guía da como resultado además la administración de una cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol. En realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera una dosis total de 1,0 mg/día. En realizaciones más preferidas, la cantidad de dosis no eficaz de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera una dosis total de 0,75 mg/día, 0,5 mg/día, 0,25 mg/día, y preferiblemente 0,125 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis no eficaz es menor de aproximadamente 0,125 mg de (S)-pramipexol.

**[0189]** En algunas realizaciones, la guía da como resultado además la administración de una cantidad de dosis de nivel de efecto no adverso (NOAEL) de (S)-pramipexol. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis

eficaz no observable de dosis de (S)-pramipexol puede ser preferiblemente inferior a 1,5 mg, preferiblemente inferior a 0,5 mg, o más preferiblemente inferior a 0,05 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis de nivel de efecto adverso no observable es menor de aproximadamente 0,05 mg al día. En otra realización preferida, la cantidad de dosis de NOAEL de (S)-pramipexol es una cantidad que no supera 0,0007 mg/kg por dosis unitaria. En algunas realizaciones, la guía da como resultado además la administración de menos de aproximadamente 1,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la guía da como resultado además la administración de menos de aproximadamente 0,5 equivalentes de actividad dopaminérgica. En algunas realizaciones, la guía da como resultado además la administración de menos de aproximadamente 0,05 equivalentes de actividad dopaminérgica.

10

**[0190]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 100 mg a 3.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente; y la pureza quirral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

15

**[0191]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente; y la pureza quirral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

20

**[0192]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1.500 mg de (R)-pramipexol a un paciente; y la pureza quirral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

25

**[0193]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg de (R)-pramipexol a un paciente; y la pureza quirral para el (R)-pramipexol es 99,95% o mayor.

30

**[0194]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 100 mg a 3.000 mg de (R)-pramipexol y menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol a un paciente.

35

**[0195]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 200 mg a 3.000 mg de (R)-pramipexol y menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol a un paciente.

40

**[0196]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 300 mg a 1.500 mg de (R)-pramipexol y menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol a un paciente.

45

**[0197]** En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una guía para administrar o prescribir la una o más composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para dar como resultado la administración de una dosis diaria inicial de aproximadamente 500 mg a 1.000 de (R)-pramipexol y menos de aproximadamente 0,05 mg de (S)-pramipexol a un paciente.

50

**[0198]** Las realizaciones para cantidad de dosis diarias, cantidades de dosis de nivel de efecto adverso no observable, cantidades de dosis no eficaces y purezas quirales para los kits descritos en el presente documento, que se describen en el presente documento por separado por brevedad, se pueden unir en cualquier combinación adecuada.

55

**[0199]** Las composiciones farmacéuticas o terapéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar, envasar, vender a granel, como una dosis unitaria única, o como múltiples dosis unitarias. Las composiciones se pueden formular para administrar por vía oral, oftálmica, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intravesicular, intranasal, enteral,

tópica, sublingual, o rectal. Las composiciones descritas en el presente documento se puede administrar por vía oral, preferiblemente como una dosis oral sólida, y más preferiblemente como una dosis oral sólida que puede ser una cápsula o comprimido. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular como comprimidos para la administración oral.

5

**[0200]** Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar de una forma convencional por cualquier vía donde sean activos. La administración puede ser sistémica, tópica u oral. Por ejemplo, la administración puede ser, pero no se limita a la vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, interperitoneal, transdérmica, oral, bucal u ocular, o intravaginal, intravesicular, por inhalación, por inyecciones de depósito o por implantes. Por lo tanto, los modos de administración para los compuestos descritos en el presente documento (solo o en combinación con otros productos farmacéuticos) pueden ser, pero no se limitan a sublingual, inyectable (que incluye formas de depósito, implante o gránulos de acción corta inyectados por vía subcutánea o intramuscular), o para usar en cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales, supositorios rectales, dispositivos intrauterinos y formas transdérmicas tales como parches y cremas.

15

**[0201]** Las dosis de (R)-pramipexol que se pueden administrar a un paciente que lo necesite pueden estar en el intervalo entre aproximadamente 0,1 mg/kg al día y aproximadamente 1.000 mg/kg al día. Esta dosis se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede dividir en varias dosis que se administran a lo largo del día, tal como 1 a 5 dosis, o de 2 a 3 dosis al día. La vía de administración puede incluir la vía oral, sublingual, transdérmica, rectal o cualquier vía parenteral accesible. El experto en la técnica entenderá y apreciará que la dosis y tiempos de administración de las dosis a un paciente que lo necesite. Estas dosis y duración del tratamiento puede variar, y puede basarse en la valoración de un experto en la materia basado en el seguimiento y la medición de mejoras en los tejidos neuronales y no neuronales. Esta valoración se puede hacer basándose en los signos físicos externos de mejora, tales como un mayor control muscular, o en los signos o marcadores fisiológicos internos. Las dosis también pueden depender de la afección o enfermedad que se está tratando, el grado de la afección o enfermedad que se está tratando y además la edad y peso del paciente.

20

25

**[0202]** Los modos de administración específicos dependerán de la indicación. La selección de la vía de administración específica y la posología la puede ajustar o valorar el especialista clínico de acuerdo con procedimientos conocidos para el especialista clínico con el fin de obtener la respuesta clínica óptima. La cantidad de compuesto que se va a administrar puede ser la cantidad que es terapéuticamente eficaz. La dosis que se va a administrar puede depender de las características del sujeto que se está tratando, p. ej., del sujeto animal o humano particular tratado, la edad, peso, salud, tipos de tratamiento simultáneos, si los hay, y frecuencias de los tratamientos, y los puede determinar fácilmente un experto en la técnica (p. ej., el especialista clínico).

30

**[0203]** Una vía de administración preferida de las composiciones descritas en el presente documento puede ser oral, siendo una ruta más preferida en forma de comprimidos para la administración oral. Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos por moldeo se pueden hacer por modelo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en forma de polvo humedecido con un diluyente inerte líquido.

35

**[0204]** Los comprimidos puede no estar recubiertos o se pueden recubrir por técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta forma proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. El recubrimiento se puede adaptar para la liberación del compuesto activo en un patrón predeterminado (p. ej., con el fin de lograr una formulación de liberación controlada) o se puede adaptar para que no libere el compuesto activo hasta el paso por el estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (p. ej., basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (p. ej., basado en copolímero de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo, laca y/o etilcelulosa). Además, se puede usar un material de retardo en el tiempo tal como, p. ej., monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las composiciones de comprimido sólido pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (p. ej., degradación química antes de la liberación del fármaco activo).

50

55

**[0205]** Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en el presente memoria y un vehículo adecuado también puede ser cualquier número de formas farmacéuticas sólidas que incluyen, pero no se

limitan a comprimidos, cápsulas, sellos, glóbulos, píldoras, polvos y gránulos; formas farmacéuticas tópicas que incluyen, pero no se limitan a soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, pomadas, pastas, cremas, geles y gelatinas y espumas; y formas farmacéuticas parenterales que incluyen, pero no se limitan a soluciones, suspensiones, emulsiones y polvo seco; que comprenden una cantidad eficaz de un polímero o copolímero descrito en el presente documento. También se conoce en la técnica que los principios activos pueden estar contenidos en dichas formulaciones con fluyentes farmacéuticamente aceptables, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, humectantes, humidificantes, solubilizantes, conservantes y similares. Los medios y procedimientos para la administración son bien conocidos en la técnica y el experto puede remitirse a diferentes referencias farmacológicas para la guía. Por ejemplo, se puede consultar "Modern Pharmaceutics", Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y Goodman & Gilman's "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", 6ª Edición, MacMillan Publishing Co., New York (1980).

**[0206]** Los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular para la administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección de bolo o infusión continua. Los compuestos se pueden administrar por infusión continua a lo largo de un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o en envases de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

**[0207]** Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente por combinación de esos compuestos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Dichos vehículos permiten a los compuestos descritos en el presente documento ser formulados como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener añadiendo un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a cargas tales como azúcares, que incluyen, pero no se limitan a lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, pero no limitado a almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes tales como, pero no limitado a polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico, o una de sus sales, tales como alginato sódico.

**[0208]** Los núcleos de grageas se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de 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 comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

**[0209]** Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen, pero no se limitan a cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con cargas tales como, p. ej., lactosa, aglutinantes tales como, p. ej., almidones y/o lubricantes tales como, p. ej., talco o estearato magnésico, 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. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

**[0210]** Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tener la forma de comprimidos, fundidos rápidos o pastillas, formulados de una forma convencional.

**[0211]** Para administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente descripción se suministran de forma convencional en forma de una presentación de pulverización de aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., 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 suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, p. ej., de gelatina para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

**[0212]** Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases para supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

5

**[0213]** Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular.

10

**[0214]** Las inyecciones de depósito se pueden administrar en intervalos de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses o más largos. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

15

**[0215]** En la administración transdérmica, los compuestos descritos en el presente documento se pueden aplicar, por ejemplo, a una escayola o se puede aplicar por sistemas terapéuticos transdérmicos que en consecuencia se aplican al organismo.

20 **[0216]** Las composiciones farmacéuticas y terapéuticas de los compuestos también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato cálcico, fosfato cálcico, diferentes azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como, p. ej., polietilenglicoles.

25 **[0217]** Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden administrar en combinación con otros principios activos tales como, por ejemplo, adyuvantes, inhibidores de proteasa u otros fármacos o compuestos compatibles, donde dicha combinación se vea que es conveniente o ventajosa para lograr los efectos deseados de los procedimientos descritos en el presente documento.

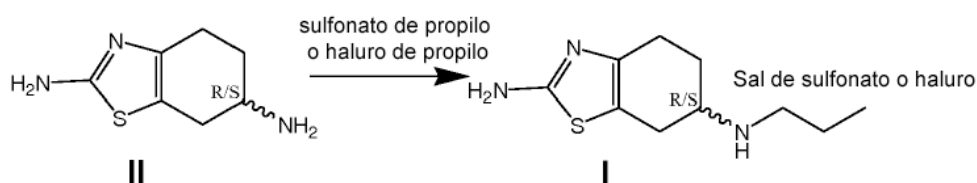
### 30 *Preparación de (R)-pramipexol y (S)-pramipexol*

**[0218]** Los procedimientos para la preparación de pramipexol se describen en la patente de EE.UU. nº 4.843.086 y patente de EE.UU. nº 4.886.812 de Griss et al. El (R)-pramipexol descrito en el presente documento se puede sintetizar y/o purificar por procedimientos descritos en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación junto

35 con la presente nº 60/894.829 titulada "Methods of Synthesizing and Purifying R(+) and (S)-pramipexole", presentada el 14 de marzo, 2007, y solicitud provisional de EE.UU. nº 60/894.814 titulada "Methods of Enantiomerically Purifying Chiral Compounds", presentada el 14 de marzo, 2007. Específicamente, las preparaciones de pramipexol que son quiralmente puras para el enantiómero R(+) se pueden producir usando una reacción de sustitución nucleófila bimolecular (SN2). Una diamina, el 2,6 diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol, se hace reaccionar con un sulfonato

40 de propilo o un haluro de propilo en disolventes polares para generar una sal de pramipexol insoluble en un esquema de síntesis en un matraz. El producto de reacción, la sal de pramipexol, presenta una pureza química alta y mayor pureza óptica frente a los reaccionantes, lo cual puede deberse a la solubilidad limitada de la sal de pramipexol en los disolventes polares de la mezcla de reacción. La purificación del producto de síntesis del pramipexol final de la mezcla de reacción implica, por lo tanto, la trituración sencilla y lavado de la sal de pramipexol

45 precipitada en un disolvente volátil tal como un alcohol o heptano, seguido de secado a vacío.



**[0219]** En algunas realizaciones, el (R)-pramipexol se prepara disolviendo una diamina de fórmula 2,6 diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol en un disolvente orgánico, haciendo reaccionar la diamina con un sulfonato de propilo o un haluro de propilo en condiciones suficientes para generar y precipitar la sal de pramipexol, y

50

recuperando la sal de pramipexol. En una realización preferida, el sulfonato de propilo puede ser tosilato de propilo. En una realización adicional, el haluro de propilo puede ser bromuro de propilo. El producto de reacción, la sal de pramipexol, de este procedimiento presenta una alta pureza química y una mayor pureza óptica frente a los reaccionantes. Sin querer estar limitados por la teoría, la mayor pureza óptica puede deberse a la solubilidad limitada del producto de reacción sal de pramipexol en los disolventes polares de la mezcla de reacción. La purificación del producto de reacción de pramipexol final de la mezcla de reacción, implica, por lo tanto, la trituración simple y lavado de la sal de pramipexol precipitada en un disolvente volátil tal como un alcohol o heptano, seguido de secado a vacío.

- 10 **[0220]** En realizaciones del procedimiento, la diamina puede ser una diamina R(+), o una mezcla de la diamina R(+) y la S. La pureza química de la sal de pramipexol final puede ser al menos aproximadamente 97% o mayor, preferiblemente 98% o mayor, más preferiblemente 99% o mayor. Los enantiómeros R(+) de la sal de pramipexol generados usando este procedimiento se generan a partir de diaminas iniciales que pueden ser al menos 55% ópticamente puras, preferiblemente 70% ópticamente puras y más preferiblemente más de 90% ópticamente puras. El producto de pramipexol final se puede enriquecer al 99,6% de pureza óptica o mayor, 99,7% de pureza óptica o mayor, 99,99% de pureza óptica o mayor. En algunas realizaciones, la pureza óptica puede ser 100%.

- 20 **[0221]** En realizaciones del procedimiento, el disolvente orgánico puede ser un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica. El disolvente orgánico puede ser también un alcohol de bajo peso molecular tal como etanol, 1-propanol o n-butanol. Además, el disolvente orgánico puede ser cualquier combinación de los disolventes apróticos polares y alcoholes de bajo peso molecular. El disolvente orgánico puede tener un contenido de agua de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 por ciento en volumen. Preferiblemente, los disolventes usados en la práctica de esta descripción son disolventes de calidad ACS estándar. Además, el sulfonato de propilo o un haluro de propilo se pueden añadir en aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares de la diamina.

- 30 **[0222]** En realizaciones adicionales del procedimiento, las condiciones suficientes para generar y precipitar la sal de pramipexol pueden comprender el calentamiento de la diamina disuelta a una temperatura elevada, adición del sulfonato de propilo o haluro de propilo, que puede estar disuelto en n-diisopropiletilemina y un disolvente orgánico para formar una mezcla, y agitación de la mezcla durante aproximadamente 4 horas. Alternativamente, la diisopropiletilemina se puede añadir a la reacción con la diamina, y el sulfonato de propilo o haluro de propilo se pueden disolver en un disolvente orgánico para formar una mezcla, que se puede añadir a la reacción con agitación a lo largo de aproximadamente 4 horas.

- 35 **[0223]** En esta realización, la temperatura elevada de la reacción puede ser inferior a la temperatura de ebullición de la reacción, específicamente, menor que la temperatura de ebullición del o de los disolventes orgánicos de la mezcla de reacción. La temperatura elevada puede ser menor que aproximadamente 125°C, preferiblemente menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 95°C o menor. Los tiempos necesarios para la reacción pueden variar con las identidades de los reaccionantes, el sistema de disolvente y con la temperatura elegida.

- 45 **[0224]** En una realización alternativa, las condiciones suficientes para generar y precipitar la sal de pramipexol pueden comprender usar dimetilformamida como el disolvente orgánico, calentar la diamina disuelta a una temperatura elevada, añadir el sulfonato de propilo o haluro de propilo que está disuelto en dimetilformamida, para formar una mezcla y agitar la mezcla durante aproximadamente 4 horas. La temperatura elevada de la reacción puede ser inferior a la temperatura de la reacción, específicamente, inferior a la temperatura de ebullición del o de los disolventes orgánicos de la mezcla de reacción. La temperatura elevada puede ser menor que aproximadamente 125°C, preferiblemente menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 75°C o menor. Los tiempos necesarios para la reacción pueden variar con las identidades de los reaccionantes, el sistema de disolvente y con la temperatura elegida.

- 50 **[0225]** En una realización preferida, las condiciones suficientes para generar y precipitar la sal de pramipexol pueden comprender usar dimetilformamida como el disolvente orgánico y calentar la diamina disuelta a una temperatura elevada. Se añade lentamente una mezcla de sulfonato de propilo o haluro de propilo, preferiblemente 1,25 equivalentes molares, disuelto en dimetilformamida, preferiblemente 10 volúmenes, y diisopropiletilemina, preferiblemente 1,25 equivalentes molares, lentamente a la diamina calentada con agitación, a lo largo de un periodo de aproximadamente 4 horas. Alternativamente, la diisopropiletilemina se puede añadir 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 después se puede añadir a la reacción con agitación durante aproximadamente 4 horas. La temperatura elevada de

la reacción puede ser inferior a la temperatura de la reacción, específicamente, inferior a la temperatura de ebullición del o de los disolventes orgánicos de la mezcla de reacción. La temperatura elevada puede ser menor que aproximadamente 125°C, preferiblemente menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 65°C o menor. Los tiempos necesarios para la reacción pueden variar con las identidades de los reaccionantes, el sistema de disolvente y con la temperatura elegida.

**[0226]** Realizaciones del procedimiento comprenden además enfriar la reacción a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, aproximadamente 25°C, y agitar la reacción durante aproximadamente 2 horas. El procedimiento puede implicar también filtrar la reacción para aislar un precipitado sólido, lavar el precipitado con un alcohol y secar el precipitado a vacío. El producto de reacción la sal de pramipexol de este procedimiento puede presentar una pureza óptica mayor frente a los reaccionantes.

**[0227]** Alternativamente la sal de sulfonato o haluro de pramipexol se puede hacer reaccionar con HCl concentrado en un disolvente orgánico, tal como un alcohol, a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 5°C. Se puede añadir un disolvente orgánico, tal como éter de metilo y terc-butilo (MTBE), y la reacción se puede agitar durante una hora adicional. El producto dihidrocloruro de (R)-pramipexol se puede recuperar de la mezcla de reacción por filtración, lavado con un alcohol y secado a vacío.

**[0228]** En una realización del procedimiento, denominado condiciones A en la tabla 7 y en los ejemplos, las condiciones de reacción que pueden ser suficientes para generar el producto pramipexol pueden incluir el calentamiento de la diamina disuelta de fórmula II a una temperatura elevada con agitación continua. La temperatura elevada preferiblemente es menor que el punto de fusión del disolvente orgánico elegido, menor que aproximadamente 125°C, preferiblemente menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 95°C. Se añade lentamente una solución de sulfonato de propilo o haluro de propilo, que está disuelto en diisopropiletilamina y un disolvente orgánico para formar una mezcla, a lo largo de un periodo de varias horas. Después, esta mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante un periodo de tiempo adicional, tal como, por ejemplo, aproximadamente 4 horas. Los tiempos necesarios para la reacción pueden variar con las identidades de los reaccionantes y el sistema de disolvente, y con la temperatura elegida, y lo entenderá el experto en la materia.

**[0229]** En una realización alternativa, la diisopropiletilamina se puede añadir a la reacción con la diamina, y el sulfonato de propilo o haluro de propilo se puede disolver en un disolvente orgánico para formar una mezcla, que se puede añadir a la reacción con agitación a lo largo de un periodo de varias horas. Esta mezcla de reacción después se puede agitar a la temperatura durante un periodo de tiempo adicional, tal como, por ejemplo, al menos 4 horas. El tiempo necesario para que la reacción se complete puede variar con las identidades de los reaccionantes y el sistema de disolvente, y con la temperatura elegida, y lo entenderá el experto en la materia.

**[0230]** En una realización alternativa del procedimiento, denominada condiciones B en la tabla 7, las condiciones de reacción que son suficientes para generar el producto pramipexol pueden incluir usar dimetilformamida como disolvente orgánico, y calentar la diamina disuelta de fórmula II a una temperatura elevada con agitación continua. La temperatura elevada preferiblemente es menor que aproximadamente 125°C, preferiblemente menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 75°C. Se puede añadir lentamente una solución de sulfonato de propilo o haluro de propilo, que está disuelto en diisopropiletilamina, a lo largo de un periodo de varias horas. Después, esta mezcla de reacción se puede agitar a esa temperatura durante un periodo de tiempo adicional, tal como, por ejemplo, aproximadamente 4 horas. El tiempo necesario para que la reacción se complete puede variar con las identidades de los reaccionantes y el sistema de disolvente, y con la temperatura elegida, y lo entenderá el experto en la materia.

**[0231]** En una realización alternativa preferida del procedimiento, denominada condiciones C en la tabla 7, la reacción incluye usar dimetilformamida como el disolvente orgánico para la disolución de la diamina. Después, la diamina de fórmula II se puede calentar a una temperatura elevada con agitación continua. La temperatura elevada es preferiblemente menor que el punto de fusión del disolvente orgánico elegido, menor que aproximadamente 125°C, preferiblemente menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 65°C. Una solución de sulfonato de propilo o haluro de propilo, preferiblemente 1,25 equivalentes molares, se puede disolver en dimetilformamida, preferiblemente aproximadamente 10 volúmenes, y diisopropiletilamina, preferiblemente aproximadamente 1,25 equivalentes molares, para formar una mezcla. La mezcla se puede añadir lentamente a lo largo de un periodo de varias horas a la diamina calentada. Esta mezcla de reacción después se puede agitar a la temperatura durante un periodo de tiempo adicional, tal como, por ejemplo aproximadamente 4 horas. Alternativamente, la diisopropiletilemina se puede añadir 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 después se puede añadir a la reacción con agitación a lo largo de un periodo de varias horas. Después esta mezcla de reacción se puede agitar a la temperatura durante un periodo de tiempo adicional tal como, por ejemplo, aproximadamente 4 horas. El tiempo necesario para que la reacción se complete puede variar con las identidades de los reaccionantes y el sistema de disolvente, y con la temperatura elegida, y lo entenderá el experto en la materia.

5 **[0232]** La purificación del producto pramipexol final puede incluir enfriar las reacciones descritas antes a una temperatura de aproximadamente 25°C, y agitación de las reacciones durante un periodo de tiempo tal como, por ejemplo, aproximadamente 2 horas. La purificación puede incluir además filtrar la reacción para aislar un precipitado  
10 sólido, lavar el precipitado con un alcohol y secar el precipitado con vacío. Los productos finales de la reacción se pueden analizar por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para la pureza química y quiral.

15 **[0233]** Además, se puede usar RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C para confirmar la estructura del producto pramipexol. Se citan resultados de las síntesis de ejemplo que usan cada una de las diferentes condiciones que son realizaciones de la presente descripción en la tabla 7. En los ejemplos 5-7 se detallan varias síntesis de ejemplo del pramipexol usando las condiciones A y C de la presente descripción.

20 **[0234]** Las sales de sulfonato o haluro de pramipexol se pueden convertir en la sal de HCl usando una solución concentrada de HCl en etanol. Una sal de *p*-TSA de pramipexol se puede volver a disolver en un alcohol, tal como etanol, y la mezcla se puede enfriar a entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5°C, con agitación continua. Después, se puede añadir un HCl concentrado, seguido de un disolvente tal como éter de metilo y terc-butilo (MTBE), y la mezcla se puede agitar una hora a entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5°C. La mezcla de reacción después se puede filtrar, lavar con una solución de MTBE/alcohol y secar a vacío. El producto final es el dihidrocloruro de pramipexol. Se puede encontrar un ejemplo detallado de esta síntesis en el ejemplo 8.  
25

30 **[0235]** Un procedimiento alternativo para la conversión de las sales de sulfonato o haluro del pramipexol implica el uso de una solución concentrada de HCl y acetato de isopropilo (IPAC). Se puede recoger una sal de sulfonato o haluro de pramipexol en IPAC y enfriar a 15°C. Se puede burbujear HCl (gas) en la suspensión durante aproximadamente 1 hora, después de lo cual la mezcla se puede filtrar, lavar con IPAC y secar con vacío a temperatura ambiente para dar una sal de dihidrocloruro de pramipexol. Se puede encontrar un ejemplo detallado de esta síntesis en el ejemplo 9.

35 **[0236]** Las sales de sulfonato o haluro de pramipexol se pueden convertir alternativamente en la forma de base libre del pramipexol. Una sal de *p*-TSA de pramipexol se puede disolver en diclorometano (DCM) y agua. Después la solución resultante se puede llevar a un pH de aproximadamente 11-12 usando NaOH. Se pueden generar dos fases, y la fase acuosa se puede extraer con DCM, secar sobre sulfato magnésico (MgSO<sub>4</sub>), filtrar sobre Celite® y concentrar. El residuo concentrado se puede redisolver en MTBE y agitar como una suspensión durante varias horas. Después los sólidos se pueden filtrar, lavar con MTBE, y se car con vacío a una temperatura de aproximadamente 35°C. El producto final es la base libre de pramipexol. Se puede encontrar un ejemplo detallado  
40 de esta síntesis en el ejemplo 10.

45 **[0237]** Alternativamente, las sales de sulfonato o haluro de pramipexol se pueden convertir alternativamente en la forma de base libre del pramipexol por un segundo procedimiento. En este segundo procedimiento, la sal de *p*-TSA de pramipexol se disuelve en agua y se enfría a una temperatura de aproximadamente 10°C. Esta suspensión se hace básica por adición de NaOH, se diluye con salmuera y se extrae varias veces en DCM. Las fases orgánicas combinadas después se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran hasta sequedad. Se puede encontrar un ejemplo detallado de esta síntesis en el ejemplo 11.

50 **[0238]** La forma de base libre del pramipexol se puede convertir en el dihidrocloruro de pramipexol burbujear HCl gaseoso en una solución enfriada de la base libre de pramipexol en IPAC. Alternativamente, la forma de base libre de pramipexol se puede convertir en el dihidrocloruro de pramipexol mezclando con HCl concentrado a temperatura ambiente durante la noche. Se pueden encontrar ejemplos detallados de los esquemas de síntesis mencionados antes en los ejemplos 12 y 13, respectivamente.

55 **[0239]** Alternativamente, la forma de base libre del pramipexol se puede convertir en el fumarato de pramipexol por adición de 1 equivalentes molares de ácido fumárico.



<b>Tabla 7: Experimentos para la preparación por S<sub>N</sub>2 de la sal de pTSA del pramipexol</b>			
<b>Condiciones</b>	<b>Isómero</b>	<b>Tamaño del lote</b>	<b>Resultados</b>
<b>A</b>	R(+)	45 gramos	Rendimiento = 53,2 gramos (52%) Pureza química = 98,2% AUC HPLC Pureza quiral = > 99,5% AUC por HPLC
<b>A</b>	S(-)	5 gramos	Rendimiento = 4,99 gramos (44,2%) Pureza química = 98,0% AUC HPLC Pureza quiral = > 99,6% AUC por HPLC
<b>A</b>	Racémico	5 gramos	Rendimiento = 5,12 gramos (45%) Pureza química = 97,1% AUC HPLC Pureza quiral = 1:1 R(+):S(-) por HPLC
<b>B</b>	R(+)	□5 gramos	Rendimiento = 4,6 gramos (40%) Pureza química = 94,9% AUC HPLC Pureza quiral = 99,6% AUC por HPLC
<b>B</b>	S(-)	10 gramos	Rendimiento = 9,81 gramos (43,3%) Pureza química = 94,9% AUC HPLC Pureza quiral = 99,7% AUC por HPLC
<b>B</b>	Racémico	5 gramos	Rendimiento = 2,9 gramos (25,6%) Pureza química = 98,3% AUC HPLC Pureza quiral = 1:1 R(+):S(-) por HPLC
<b>C</b>	R(+)	250 gramos	Rendimiento = 317,6 gramos (56%) Pureza química = 99,4% AUC HPLC Pureza quiral = 99,8% AUC por HPLC
<b>C</b>	S(-)	20 gramos	Rendimiento = 25,41 gramos (56%) Pureza química = 99,4% AUC HPLC Pureza quiral = 99,7% AUC por HPLC
<b>C</b>	Racémico	5 gramos	Rendimiento = 6,02 gramos (53,1%) Pureza química = 99,2% AUC HPLC Pureza quiral = 1:1 R(+):S(-) por HPLC
<b>E*</b>	R(+)	25 gramos	Rendimiento = 47% Pureza quiral = 99,8% AUC por HPLC
<b>E*</b>	S(-)	25 gramos	Rendimiento = 47% Pureza quiral = 99,8% AUC por HPLC

\* Las condiciones E son las mismas que las condiciones C, excepto que la etapa de recuperación no incorpora dilución en MTBE. El MTBE aumenta la recuperación (rendimiento) de la reacción de síntesis, pero puede reducir la pureza quiral total. Las condiciones E se explican con más detalle en la tabla 9.

- [0240]** El procedimiento alternativo para preparar un pramipexol enantioméricamente puro a partir de una mezcla de (R)-pramipexol y (S)-pramipexol implica el uso de adición de ácido y trituración (precipitación) de un pramipexol enantioméricamente basado en la insolubilidad de los enantiómeros (R(+)) y (S(-)) y la solución de la sal aquiral resultante. En realizaciones de este procedimiento, el pramipexol enantioméricamente puro se tritura a partir de una solución de adición de ácido basado en la insolubilidad de los enantiómeros en los reaccionantes de sal quiral resultante. Esta realización, un procedimiento para preparar un pramipexol enantioméricamente puro, comprende disolver un pramipexol enantioméricamente enriquecido en un disolvente orgánico a una temperatura elevada, añadir un ácido seleccionado, enfriar la reacción a temperatura ambiente, agitar la reacción enfriada a temperatura ambiente durante un tiempo prolongado y recuperar el R(+)-pramipexol enantioméricamente puro. En una realización preferida, el ácido seleccionado se puede añadir en aproximadamente 1 equivalente molar a aproximadamente 2 equivalentes molares del pramipexol enantioméricamente enriquecido.
- [0241]** En una realización del procedimiento, el ácido seleccionado es ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TSA) y el disolvente orgánico es etanol. En otra realización del procedimiento, la temperatura elevada puede ser de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C y el enfriamiento ocurre a una velocidad de aproximadamente 25°C por hora. La temperatura elevada también puede ser una temperatura menor que 125°C, preferiblemente menor que 100°C, y más preferiblemente aproximadamente 75°C. El tiempo necesario para que la reacción se complete puede variar con las identidades de los reaccionantes, el sistema de disolvente y con la temperatura elegida, y lo entenderá fácilmente el experto en la materia. En otra realización más del procedimiento, la recuperación del pramipexol enantioméricamente puro comprende enfriar la reacción a una temperatura de

aproximadamente 25°C y agitar la reacción durante al menos aproximadamente 2 horas. La recuperación puede comprender además filtrar la reacción para aislar un sólido precipitado, lavar el precipitado con un alcohol y secar el precipitado con vacío.

5 **[0242]** En diferentes realizaciones del procedimiento, el disolvente orgánico puede incluir, pero no se limita a acetonitrilo, acetona, etanol, acetato de etilo, éter de metilo y terc-butilo, metiletilcetona, acetato de isopropilo y alcohol isopropílico. En una realización preferida, el disolvente orgánico es etanol. El ácido puede incluir, pero no se limita a ácidos halogenhídricos, tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico y yodhídrico; ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos sulfónicos (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico), acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, oxálico y maleico; y aminoácidos tales como ácido aspártico o glutámico. El ácido puede ser un mono o diácido, tales como un ácido dihalogenhídrico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. En todos los casos, el ácido se usa como un reactivo aquiral que no se selecciona basándose en ninguna preferencia esperada o conocida para la interacción con o precipitación de un isómero óptico específico de los productos de esta descripción. En una realización preferida, el ácido seleccionado es el ácido *p*-toluenosulfónico.

**[0243]** En realizaciones del procedimiento, la pureza quiral final para un enantiómero R(+) de la sal de pramipexol puede ser mayor de 99%, cuando la mezcla inicial contiene pramipexol que es al menos 55% ópticamente puro para el enantiómero R(+), preferiblemente 80% ópticamente puro para el enantiómero R(+), preferiblemente 85% ópticamente puro para el enantiómero R(+), más preferiblemente 90% ópticamente puro para el enantiómero R(+) y lo más preferiblemente 95% ópticamente puro para el enantiómero R(+). La pureza quiral final para un enantiómero S(-) de la sal de pramipexol puede ser mayor que 99% cuando la mezcla inicial contiene pramipexol que es al menos 55% ópticamente puro para el enantiómero S(-), preferiblemente 80% ópticamente puro para el enantiómero S(-), preferiblemente 85% ópticamente puro para el enantiómero S(-), más preferiblemente 90% ópticamente puro para el enantiómero S(-) y lo más preferiblemente 95% ópticamente puro para el enantiómero S(-). La pureza quiral de la sal de pramipexol final puede ser preferiblemente 99,6% o mayor, 99,7% o mayor, preferiblemente 99,8% o mayor, y más preferiblemente 99,9% o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral de la sal de pramipexol final puede ser 100%.

30 **[0244]** En realizaciones, después de disolver el pramipexol enantioméricamente enriquecido en un disolvente orgánico a una temperatura elevada y añadir el ácido, la reacción se puede enfriar a temperatura ambiente a una velocidad de aproximadamente 25°C/hora. El pramipexol enantioméricamente puro después se puede recuperar de la solución de la reacción agitando la reacción durante al menos aproximadamente 2 horas, filtrando la reacción para aislar un precipitado sólido, lavando el precipitado con un alcohol y secando el precipitado a vacío. Las velocidades de enfriamiento y el tiempo necesario para la agitación adicional pueden variar con el disolvente orgánico y ácido elegidos, y los puede valorar fácilmente el experto en la técnica. Además, los volúmenes de reacción pueden dictar el grado de purificación óptica y el rendimiento global del producto de pramipexol final. Estos volúmenes serán entendidos y valorados por el experto en la materia. Los ejemplos de tiempos, temperaturas y volúmenes específicos que permiten la práctica de esta descripción se dan en los ejemplos.

45 **[0245]** En realizaciones, la pureza quiral del producto la sal de pramipexol para el enantiómero R(+) puede ser mayor que 99% cuando la pureza quiral de la mezcla de pramipexol inicial para el enantiómero R(+) es mayor que 55%, preferiblemente mayor que 70%, o más preferiblemente mayor que 90%. La pureza quiral de la sal de pramipexol final puede ser 99,6% o mayor, 99,7% o mayor, preferiblemente 99,8% o mayor, y más preferiblemente 99,9% o mayor, más preferiblemente 99,95% o mayor, incluso más preferiblemente 99,99% o mayor. En algunas realizaciones, la pureza quiral de la sal de pramipexol final puede ser 100%.

50 **[0246]** El pramipexol quiralmente puro también se puede preparar por el procedimiento de trituración de un solo enantiómero de pramipexol de una mezcla de R(+) y S(-)-pramipexol por adición de ácido, basándose en la insolubilidad de los enantiómeros en la solución de sal aquiral resultante. El procedimiento comprende disolver un pramipexol enantioméricamente enriquecido en un disolvente orgánico a una temperatura elevada, añadir de aproximadamente 1,05 equivalentes molares a aproximadamente 2,05 equivalentes molares de un ácido seleccionado, enfriar la reacción a temperatura ambiente, agitar la reacción enfriada a temperatura ambiente durante un tiempo prolongado y recuperar el pramipexol enantioméricamente puro.

**[0247]** En realizaciones, la temperatura elevada de la reacción puede ser inferior a la temperatura de ebullición de la reacción, específicamente inferior a la temperatura de ebullición del o de los disolventes orgánicos de la mezcla de reacción. La temperatura elevada puede ser menor que aproximadamente 125°C, más preferiblemente

menor que aproximadamente 100°C y más preferiblemente aproximadamente 75°C. Los tiempos necesarios para la reacción pueden variar con las identidades de los reaccionantes, el sistema de disolvente y con la temperatura elegida, y serán valorados por el experto en la materia.

5 **[0248]** En realizaciones, el disolvente orgánico puede incluir, pero no se limita a acetonitrilo, acetona, etanol, acetato de etilo, éter de metilo y terc-butilo, metiletilcetona, acetato de isopropilo y alcohol isopropílico. En una realización preferida, el disolvente orgánico es etanol. En esta realización, el ácido puede incluir, pero no se limita a ácidos halogenhídricos, tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico y yodhídrico; ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos sulfónicos (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico), acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, oxálico y maleico; y aminoácidos tales como ácido aspártico o glutámico. El ácido puede ser un mono o diácido, tales como un ácido dihalogenhídrico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. En todos los casos, el ácido se usa como un reactivo quiral que no se selecciona basándose en ninguna preferencia esperada o conocida para la interacción con o precipitación de un isómero óptico específico de los productos de esta descripción. En una realización preferida, el ácido seleccionado es el ácido *p*-toluenosulfónico.

20 **[0249]** En realizaciones adicionales, después de disolver el pramipexol enantioméricamente enriquecido en un disolvente orgánico a una temperatura elevada y añadir el ácido, la reacción se puede enfriar a temperatura ambiente a una velocidad de aproximadamente 25°C/hora. El pramipexol quiralmente puro después se puede recuperar de la solución de la reacción agitando la reacción durante al menos aproximadamente 2 horas, filtrando la reacción para aislar un precipitado sólido, lavando el precipitado con un alcohol y secando el precipitado a vacío. Las velocidades de enfriamiento y el tiempo necesario para la agitación adicional pueden variar con el disolvente orgánico y ácido elegidos, y serán valorados por el experto en la técnica. Además, los volúmenes de reacción pueden dictar el grado de purificación óptica y el rendimiento global del producto de pramipexol final. Estos volúmenes serán entendidos y valorados por un experto en la materia. Los ejemplos de tiempos, temperaturas y volúmenes específicos que permiten la práctica de esta descripción se dan en los ejemplos.

30 **[0250]** En realizaciones, la pureza quiral para el enantiómero R(+) de la sal de pramipexol recuperada, puede ser mayor que 99% cuando el material de pramipexol inicial tiene una pureza quiral para el enantiómero R(+) mayor que 55%, preferiblemente mayor que 70%, o más preferiblemente mayor que 90%. La pureza quiral de la sal de pramipexol final para el enantiómero R(+) puede ser 99,6% o mayor, 99,7% o mayor, preferiblemente 99,8% o mayor, y más preferiblemente 99,9% o mayor, más preferiblemente 99,95% o mayor, incluso más preferiblemente 99,99% o mayor. En una realización más preferida, la pureza quiral de la sal de pramipexol final para el enantiómero R(+) puede ser 100%.

40 **[0251]** El procedimiento puede incluir disolver un pramipexol enantioméricamente enriquecido en un disolvente orgánico a una temperatura elevada, añadir de aproximadamente 1,05 equivalentes molares a aproximadamente 2,05 equivalentes molares de un ácido seleccionado, enfriar la reacción a temperatura ambiente, agitar la reacción enfriada a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado y recuperar el pramipexol enantioméricamente puro de fórmula I.

45 **[0252]** En una realización del procedimiento, el ácido seleccionado es ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TSA) y el disolvente orgánico es etanol. En otra realización del procedimiento, la temperatura elevada puede ser de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C y el enfriamiento ocurre a una velocidad de aproximadamente 25°C por hora. La temperatura elevada también puede ser una temperatura menor que 125°C, preferiblemente menor que 100°C, y más preferiblemente aproximadamente 75°C. El tiempo necesario para la reacción puede variar con las identidades de los reaccionantes, el sistema de disolvente y con la temperatura elegida, y puede ser fácilmente valorado por el experto en la materia. En otra realización más del procedimiento, la recuperación del pramipexol enantioméricamente puro comprende enfriar la reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C y agitar la reacción durante al menos aproximadamente 2 horas. La recuperación puede comprender además filtrar la reacción para aislar un sólido precipitado, lavar el precipitado con un alcohol y secar el precipitado con vacío.

50 **[0253]** En diferentes realizaciones del procedimiento, el disolvente orgánico puede incluir, pero no se limita a acetonitrilo, acetona, etanol, acetato de etilo, éter de metilo y terc-butilo, metiletilcetona, acetato de isopropilo y alcohol isopropílico. En una realización preferida, el disolvente orgánico es etanol. El ácido puede incluir, pero no se limita a ácidos halogenhídricos, tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico y yodhídrico; ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico y fosfórico; ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos sulfónicos (metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o

*p*-toluenosulfónico), acético, málico, fumárico, succínico, cítrico, benzoico, glucónico, láctico, mandélico, mícico, pamoico, pantoténico, oxálico y maleico; y aminoácidos tales como ácido aspártico o glutámico. El ácido puede ser un mono o diácido, tales como un ácido dihalogenhídrico, disulfúrico, difosfórico o diorgánico. En todos los casos, el ácido se usa como un reactivo aquiral que no se selecciona basándose en ninguna preferencia esperada o conocida para la interacción con o precipitación de un isómero óptico específico de los productos de esta descripción. En una realización preferida, el ácido seleccionado es el ácido *p*-toluenosulfónico.

**[0254]** En realizaciones del procedimiento, la pureza quiral final para un enantiómero R(+) de la sal de pramipexol puede ser mayor de 99%, cuando la mezcla inicial contiene pramipexol que es al menos 55% ópticamente puro para el enantiómero R(+), preferiblemente 80% ópticamente puro para el enantiómero R(+), preferiblemente 85% ópticamente puro para el enantiómero R(+), más preferiblemente 90% ópticamente puro para el enantiómero R(+) y lo más preferiblemente 95% ópticamente puro para el enantiómero R(+). La pureza quiral final para un enantiómero S(-) de la sal de pramipexol puede ser mayor que 99% cuando la mezcla inicial contiene pramipexol que es al menos 55% ópticamente puro para el enantiómero S(-), preferiblemente 80% ópticamente puro para el enantiómero S(-), preferiblemente 85% ópticamente puro para el enantiómero S(-), más preferiblemente 90% ópticamente puro para el enantiómero S(-) y lo más preferiblemente 95% ópticamente puro para el enantiómero S(-). La pureza quiral de la sal de pramipexol final puede ser preferiblemente 99,6% o mayor, 99,7% o mayor, preferiblemente 99,8% o mayor, y más preferiblemente 99,9% o mayor. En una realización más preferida, la pureza quiral de la sal de pramipexol final puede ser 100%.

**[0255]** Se citan en la tabla 8 resultados de purificaciones de ejemplo usando cada una de las diferentes condiciones que son realizaciones de la presente descripción.

Tabla 8: Experimentos para la preparación del enantiómero R(+) del pramipexol			
Ácido	Disolvente	Tamaño del lote	Resultados
<i>p</i> -TSA	etanol	298,7 mg	Rendimiento = 489,5 mg (90,3%) Pureza quiral inicial = 91% AUC R(+) por HPLC Pureza quiral final = 100% AUC por HPLC
MSA	acetonitrilo	300,0 mg	Rendimiento = 431,8 mg (98,9%) Pureza quiral inicial = 91% AUC R(+) por HPLC Pureza quiral final = 99,23% AUC por HPLC
fumárico (etanol caliente)	acetonitrilo	301,0 mg	Rendimiento = 532 mg (84,2%) Pureza quiral inicial = 91% AUC R(+) por HPLC Pureza quiral final = 99,26% AUC por HPLC
fosfórico	acetonitrilo	299,4 mg	Rendimiento = 592 mg (~100%) Pureza quiral inicial = 91% AUC R(+) por HPLC Pureza quiral final = 100% AUC por HPLC

**[0256]** La pureza química y quiral de las preparaciones de (S)-pramipexol se puede verificar con al menos HPLC, RMN de <sup>13</sup>C, RMN de <sup>1</sup>H y FITR. En realizaciones preferidas, el (R)-pramipexol se puede sintetizar por el procedimiento descrito antes, que da el material enantioméricamente puro. Alternativamente, el (R)-pramipexol se puede purificar a partir de mezclas de R(+) y S(-)-pramipexol usando un esquema de purificación que se describe en la solicitud provisional de EE.UU. en tramitación con la presente n° 60/894.829 titulada "Methods of Synthesizing and Purifying R(+) and (S)-pramipexole", presentada el 14 de marzo, 2007, y solicitud provisional de EE.UU. n° 60/894.814 titulada "Methods of Enantiomerically Purifying Chiral Compounds", presentada el 14 de marzo, 2007.

**[0257]** A modo de explicación y no deseando estar limitados por la teoría, la solubilidad del (R)-pramipexol y el (S)-pramipexol pueden ser iguales en la etapa de trituración del procedimiento de síntesis y purificación. Como ejemplo, si se lleva a cabo un procedimiento de síntesis con 90 gramos de la diamina R(+) y 10 gramos de la diamina S(-), y la solubilidad del producto de pramipexol es 10 gramos para cualquiera de los enantiómeros, entonces precipitarían 80 gramos del producto de (R)-pramipexol y 0 gramos del producto de (S)-pramipexol (suponiendo una conversión química de 100% a partir de la diamina y que no hay cambio en el peso molecular al ir al producto de pramipexol). Es decir, se puede esperar que estén en solución 10 gramos de cada enantiómero de pramipexol. Esto conduciría a un producto de pramipexol con una pureza quiral de 100% para el enantiómero R(+). La relación opuesta de materiales de partida para el procedimiento de síntesis (90 gramos de la diamina S(-) y 10 gramos de la diamina R(+)) pueden generar un producto de reacción de 90 gramos del (S)-pramipexol y 10 gramos del (R)-pramipexol. A partir de esta mezcla de productos de reacción, se esperaría que precipitaran 80 gramos de enantiómero S(-) y 0 gramos de enantiómero R(+) del pramipexol, conduciendo a un producto de pramipexol con

una pureza quiral de 100% para el enantiómero S(-). En este experimento pensado, se puede imaginar que los volúmenes que se usan para una reacción pueden tener un gran efecto potencial en el rendimiento final y la pureza quiral. Es decir, un volumen demasiado grande reducirá el rendimiento, ya que más productos de enantiómeros de pramipexol irán a la solución (pero aumenta la pureza quiral) y un volumen demasiado pequeño aumentará el rendimiento ya que irán a la solución menos productos de pramipexol (pero reduce la pureza quiral).

**[0258]** Para definir mejor los límites actuales de los volúmenes de reacción y purezas ópticas que se pueden lograr usando los procedimientos de la descripción, se ensayaron diferentes relaciones de pureza quiral para el material diamina de partida. Como se muestra en la tabla 9, el procedimiento de síntesis y purificación se ensayó usando las siguientes relaciones de la diamina R(+) y S(-) iniciales: 80:20, 20:80, 85:15, 15:85, 90:10, 10:90, 95:5 y 5:95. Además, se ensayaron tres condiciones de reacción específicas que variaban el volumen de reacción o una etapa de recuperación después de la reacción. Estos ensayos demostraron que los enantiómeros del pramipexol son igualmente insolubles (o solubles) en disolventes orgánicos usados en diferentes realizaciones de los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento.

15

<b>Tabla 9: Experimentos para la preparación por S<sub>N</sub>2 de enantiómeros puros del pramipexol</b>			
<b>Relación de diaminas iniciales R(+):S(-)</b>	<b>Condiciones C (rendimiento/pureza quiral)</b>	<b>Condiciones D (rendimiento/ pureza quiral)</b>	<b>Condiciones E (rendimiento/ pureza quiral)</b>
80:20	-	29% / 99%	34% / 98,2%
20:80	-	30% / 99,4%	35% / 95,7%
85:15	43% / 86,8%	36% / 99,8%	39% / 99,9%
15:85	52% / 88,9%	27% / 99,6%	37% / 99,9%
90:10	47% / 95,9%	-	-
10:90	58% / 93,6%	-	-
95:5	50% / 99,6%	-	-
5:95	47% / 99,6%	-	-
<b>Condiciones C:</b> La reacción se lleva a cabo en 10 volúmenes de DMF y 1,25 equivalentes de tosilato de propilo a 65-67°C. Después la reacción se enfría a temperatura ambiente se diluye con 8 volúmenes de MTBE.			
<b>Condiciones D:</b> La reacción se lleva a cabo en 18 volúmenes de DMF y 1,25 equivalentes de tosilato de propilo a 65-67°C. Después la reacción se enfría a temperatura ambiente se diluye con 8 volúmenes de MTBE.			
<b>Condiciones E:</b> La reacción se lleva a cabo en 10 volúmenes de DMF y 1,25 equivalentes de tosilato de propilo a 65-67°C. Después la reacción se enfría a temperatura ambiente sin dilución de MTBE.			

**[0259]** Los datos en la tabla 9 demuestran que ambos enantiómeros del pramipexol tienen similar solubilidad, sino la misma. Además, los datos muestran que la síntesis es igualmente eficaz para cualquiera de los enantiómeros del pramipexol. Estos datos también demuestran que los enantiómeros se comportan independientemente unos de otros, en cuanto que la solubilidad de un enantiómero parece que no es afectada por la concentración en solución del otro. Por ejemplo, las diferentes reacciones de síntesis llevadas a cabo usando las condiciones C tienen todos rendimientos químicos de aproximadamente 50%, independientemente del porcentaje del enantiómero de la diamina predominante del material de partida. Cuando el volumen de disolvente orgánico usado en la reacción de síntesis se aumenta, se reduce el rendimiento químico, pero aumenta el rendimiento quiral. Esto es evidente por comparación de la reacción llevada a cabo en las condiciones C y D, donde una relación de 85:15 de diaminas R(+):S(-) producía un producto de pramipexol que tenía una pureza quiral de 86,8% para el enantiómero R(+) cuando la reacción usaba 10 volúmenes de disolvente orgánico, y una pureza quiral de 99,8% para el enantiómero R(+) cuando la reacción usaba 18 volúmenes del disolvente orgánico. Obsérvese que el rendimiento químico se reducía en la reacción usando un volumen mayor del disolvente orgánico (43% de rendimiento en las condiciones C y 36% de rendimiento en las condiciones D).

**[0260]** En la tabla 9, las condiciones E son las mismas que las condiciones C, excepto que la etapa de recuperación no incorpora dilución en MTBE. Se observa que el MTBE aumenta la recuperación (rendimiento) de pramipexol de la reacción de síntesis, pero reduce la pureza quiral total. Esto se confirma por una comparación de los resultados para los ensayos llevados a cabo en una relación 85:15 de diaminas R(+):S(-), que producía un producto de pramipexol que tenía una pureza quiral de 86,8% para el enantiómero R(+) cuando la reacción incluía el disolvente orgánico MTBE y una pureza quiral de 99,9% para el enantiómero R(+) cuando la reacción no incluía el disolvente orgánico MTBE. El rendimiento químico se redujo por exclusión de la dilución con MTBE en la etapa de recuperación; un 43% de rendimiento en las condiciones C en contraposición a un 39% de rendimiento en las condiciones E.

[0261] El (R)-pramipexol quiralmente puro preparado por cualquiera de los procedimientos anteriores se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del (R)-pramipexol. Por ejemplo, el dihidrocloruro de (R)-pramipexol es una sal farmacéutica preferida debido a su alta solubilidad en agua. El dihidrocloruro de (R)-pramipexol se puede preparar a partir de otras sales del (R)-pramipexol en un procedimiento en una etapa que comprende hacer reaccionar el (R)-pramipexol, o la sal de (R)-pramipexol, con HCl concentrado en un disolvente orgánico, tal como un alcohol, a una temperatura reducida. En algunas realizaciones, la temperatura reducida es una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. Se puede añadir un disolvente orgánico, tal como éter de metilo y terc-butilo, y la reacción se puede agitar durante una hora adicional. El producto dihidrocloruro de (R)-pramipexol se puede recuperar de la mezcla de reacción por filtración, lavado con un alcohol y secado a vacío.

[0262] Cada uno de los procedimientos descritos en el presente documento para la fabricación y purificación del (R)-pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede aumentar de escala para proporcionar cantidades y rendimientos a escala industrial, suministrando producto tanto con alta pureza química como quiral. En algunas realizaciones, el (R)-pramipexol enantioméricamente puro se puede fabricar en cantidades de lotes grandes según pueda ser necesario para satisfacer las necesidades de un uso farmacéutico a gran escala.

[0263] Se ilustrarán diferentes aspectos de la presente descripción con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

## EJEMPLOS

[0264] **EJEMPLO 1** - Medición de las afinidades de los receptores de dopamina por los enantiómeros R(+) y S(-) del pramipexol.

[0265] El enantiómero S(-) del pramipexol históricamente se ha caracterizado como un ligando del receptor de dopamina de alta afinidad en los receptores D<sub>2</sub> (tanto las isoformas S como L), D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, aunque la mayor afinidad se ve para el subtipo de receptor D<sub>3</sub>. La afinidad del ligando por el receptor de dopamina del (S)-pramipexol y el (R)-pramipexol se ha tabulado a partir de publicaciones de revistas (datos reproducidos en la tabla 10). Aunque las condiciones en las que cada estudio o experimento se llevó a cabo son ligeramente diferentes, y se usaron diferentes radioligandos, los datos muestran afinidades comparables para los diferentes receptores de dopamina. También se muestran en la tabla 10 estudios llevados a cabo sobre las afinidades por los receptores de dopamina de los enantiómeros R(+) y S(-) del pramipexol. Estos datos demuestran una diferencia inesperadamente grande en las afinidades de los dos enantiómeros del pramipexol para todos los receptores de dopamina. La tabla 10 muestra que en lugar de la diferencia de 10-20 veces esperada en la afinidad de unión para la afinidad por el receptor D<sub>2</sub> y 50 veces de diferencia en la afinidad de unión para la afinidad del receptor D<sub>3</sub> como se obtiene de la bibliografía, los valores que encontramos eran típicamente 10 veces mayores (290 y 649 veces, respectivamente) (tabla 10).

**Tabla 10.** Datos de afinidad de unión comparativos para los enantiómeros del pramipexol

Receptor	Fuente	S(-)	R(+)	Relación S:R
unión a D <sub>2</sub> , Cl <sub>50</sub> (nM)	Bibl.*	4.700	43.000	9
unión a D <sub>2</sub> , Cl <sub>50</sub> (nM)	Bibl.**	402	8.330	21
unión a D <sub>2</sub> , Cl <sub>50</sub> (nM)	Real***	6,2	1.800	290
unión a D <sub>3</sub> , Cl <sub>50</sub> (nM)	Bibl.**	4,2	211	50
unión a D <sub>3</sub> , Cl <sub>50</sub> (nM)	Real***	0,94	610	649

\*Schneider, C.S.; Mierau, J., "Dopamine Autoreceptor Agonists: Resolution and Pharmacological Activity of 2,6-Diaminotetrahydrobenzothiazole and an Aminothiazole Analogue of Apomorphine", (1987). *J. Med. Chem.* 30:494-498

\*\*Wong, S.K.-F.; Shrikhande, A.V., S.K.-F. Wong, "Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase by Dopamine D2 and D3 Receptors",. (2003) *Society for Neuroscience Abstracts*

\*\*\*Datos del estudio actual

[0266] El (R)-pramipexol y (S)-pramipexol lo suministraron en forma de polvo seco a nuestro socio de investigación contractual Cerep, el fabricante AMRI. Las soluciones de (R)-pramipexol y (S)-pramipexol se prepararon a partir de soluciones madre en DMSO. Se usaron ocho concentraciones de (R)-pramipexol o (S)-pramipexol (0,01 nM, 0,1nM, 1nM, 10 nM, 100 nM, 1 mM, 10 mM y 100 mM) para desplazar agonistas de dopamina radiomarcados de referencia patrón. Estas concentraciones se ensayaron en líneas celulares que expresan receptores de dopamina clonados humanos seleccionados (D<sub>2s</sub>, D<sub>3</sub>). Trabajos previos en la bibliografía y los datos de los autores de la invención demostraron que no había interacción significativa con los receptores de dopamina D1

y D5. Los resultados del grupo para la interacción del (R)-pramipexol o (S)-pramipexol con cada receptor se expresan como la CI50 en la tabla 10.

**[0267]** Estos datos indican que los valores de CI<sub>50</sub> del (R)-pramipexol en estos receptores son aproximadamente de 290 a 649 veces los de los valores de CI<sub>50</sub> para el (S)-pramipexol. Además, estos datos sugieren que la relación de los valores de CI<sub>50</sub> del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol en el receptor D<sub>2</sub> eran aproximadamente de 14 a 32 veces mayores que las relaciones sugeridas por la bibliografía, al menos cuando las purezas quirales estaban más allá de los límites de detección (LOD 0,05%) (pureza quiral mayor que 99,95%). Igualmente, los datos sugieren que la relación de los valores de CI<sub>50</sub> del (R)-pramipexol al (S)-pramipexol en el receptor D<sub>3</sub> son aproximadamente 13 veces mayores que las relaciones sugeridas por la bibliografía, al menos cuando las purezas quirales estaban más allá de los límites de detección (pureza quiral mayor de 99,95%). Estos datos también sugieren que si la afinidad del receptor de dopamina es el factor contribuyente principal a la tolerancia a la dosis limitante del enantiómero S(-), entonces las preparaciones puras del enantiómero R(+) deberían tener una dosis máxima tolerada (MTD) y/o una dosis de nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de al menos 290 veces mayor que la MTD y/o NOAEL del enantiómero S(-). Por lo tanto, incluso una pequeña contaminación de las composiciones de (R)-pramipexol descritas en el presente documento por el enantiómero S(-), en niveles tan bajos como 0,5% o menos, pueden afectar al MTD y NOAEL observados.

**[0268]** **EJEMPLO 2** - Estudios in vivo para determinar la MTD y NOAEL en perros para preparaciones 100% puras de los enantiómeros R(+) y S(-) del pramipexol, y una mezcla (R 99,5%/S 0,5%). La forma del (R)-pramipexol era el dihidrocloruro de (R)-pramipexol monohidrato.

**[0269]** Se realizó el siguiente estudio in vivo en perros beagle para probar la hipótesis de que la gran diferencia observada en las afinidades de unión de los receptores por los enantiómeros R(+) y S(-) del pramipexol se traducirá en una gran diferencia observada en la dosis máxima tolerada (MTD) observada y/o nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de los dos enantiómeros. Se administraron a los perros preparaciones de cada uno de los enantiómeros preparadas como un compuesto altamente purificado (preparaciones 100% puras (dentro de los límites de detectabilidad analítica)), o una preparación del enantiómero R(+) contaminado por 0,5% del enantiómero S(-) del pramipexol.

**[0270]** Se usaron en este estudio tres grupos de perros beagle macho tratados previamente. Se administró a cada grupo diferentes dosis del enantiómero R(+) o S(-) preparado como un compuesto altamente purificado, o una preparación del enantiómero R(+) contaminado por 0,5% del enantiómero S(-) del pramipexol. Las dosis se administraron por vía oral por alimentación con sonda y se hicieron observaciones clínicas continuamente después de la administración de dosis: cada hora durante las primeras 4 horas, y después dos observaciones diarias del lado de la jaula durante el intervalo entre dosis o después de dosis. Se hicieron observaciones de signos clínicos, mortalidad, lesión y disponibilidad de alimento y agua. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 h antes de la administración de dosis. Los perros de cada grupo se expusieron a un solo fármaco, o a la combinación; cada dosis se administró solo una vez, con dosis posterior administrada después de un periodo de recuperación de 4 días. Los datos se resumen en la tabla 11.

**[0271]** Se estableció un NOAEL a un nivel de dosis de 25 mg/kg para el enantiómero R(+) cuando se administró a perros tratados previamente, mientras que se puede considerar un nivel de dosis de 75 mg/kg como una MTD en perros tratados previamente. Para el enantiómero S(-), se encontró un NOAEL de 0,00125 mg/kg y una MTD de 0,0075 mg/kg en perros tratados previamente. Para la composición que contenía 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 0,00125 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(+) del pramipexol es aproximadamente 20.000 veces mayor que para el enantiómero S(-) en perros tratados previamente, mientras que la MTD es aproximadamente 10.000 veces mayor.

**Tabla 11:** Observaciones clínicas en perros beagle machos de la administración de composiciones de pramipexol

<b>RESUMEN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS*</b>									
Cantidad de dosis (mg/kg)									
	<b>7,5 R(+)</b> (Día 1)	<b>25 R(+)</b> (Día 4)	<b>75 R(+)</b> (Día 8)	<b>0,0075 S(-)</b> (Día 1)	<b>0,025 S(-)</b> (Día 4)	<b>0,00125 S(-)</b> Día 8)	<b>1,5 mezcla**</b> (Día 1)	<b>5 mezcla</b> (Día 4)	<b>0,25 mezcla</b> (Día 8)
<b>Comportamiento/actividad</b>									
Menor actividad	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
<b>Excreción</b>									
Emesis	0/4	0/4	2/4	3/4	4/4	0/4	1/4	3/4	1/4
Heces duras	1/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Heces con moco	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
<b>Aspecto externo</b>									
Lacrimación	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
<b>Ojo/Ocular</b>									
Pupilas dilatadas	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
<b>Pelaje/Piel</b>									
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.

- [0272]** Los datos mostrados en la tabla 11 indican que las afinidades del receptor identificadas (tabla 10) contribuyen de una forma directa a las diferencias observadas en la MTD y dosis de NOAEL para los enantiómeros R(+) y S(-) del pramipexol. Estos datos también indican que la pureza quiral del enantiómero R(+) del pramipexol en realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento (remítase a las tablas 5 y 6) pueden necesitar ser mayores de 99,9%, dependiendo de la dosis total final, para evitar los efectos secundarios adversos del (S)-pramipexol.
- 10 **[0273]** Además, los datos en la tabla 11 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 NOAEL de la composición. Por ejemplo, en estos experimentos, la MTD del pramipexol se redujo de 75 mg/kg para el enantiómero R(+) a una dosis total de 1,5 mg/kg de la composición mezclada (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 cambio de MTD y NOAEL se puede predecir por la dosis del enantiómero S(-) del pramipexol en la mezcla, se puede calcular el cambio para cualquier mezcla desconocida basándose en el porcentaje de contaminación del (R)-pramipexol por el enantiómero S(-), respecto a la MTD y NOAEL para el (S)-pramipexol. Esto indica que cualquier contaminación de la solución de administración de (R)-pramipexol con (S)-pramipexol tendrá un efecto medible en estos indicadores de la tolerabilidad de la dosis.
- 25 **[0274]** **EJEMPLO 3.1 - Estudios toxicológicos en ratas y minicerdos y estudios en fase I en voluntarios adultos sanos.** Se completaron estudios toxicológicos de 2 semanas y 3 meses del (R)-pramipexol en ratas y minicerdos. Se establecieron niveles de dosis de NOAEL de 150 mg/kg a las dos semanas y 100 mg/kg a los tres meses para ratas y 75 mg/kg a las dos semanas y 50 mg/kg a los tres meses para minicerdos. Los estudios en fase I de voluntarios sanos han demostrado que el (R)-pramipexol en dosis únicas ascendentes de hasta 300 mg y dosis múltiples de hasta 200 mg al día durante 4 1/2 días es segura y bien tolerada. La etiqueta de Mirapex® especifica una dosis inicial de 0,125 mg y una dosis diaria total máxima de 4,5 mg. Los datos de la fase I demuestran, por lo tanto, que el (R)-pramipexol se puede administrar de forma segura (1) con dosis iniciales que son al menos 2400 veces mayores que la dosis inicial de Mirapex® y (2) en dosis en estado de equilibrio que son al menos 44 veces mayores que la dosis más alta recomendada de Mirapex®. La forma del (R)-pramipexol era el dihidrocloruro de (R)-pramipexol monohidrato.

- 35 **[0275]** Se describen los resultados preliminares de los estudios clínicos y los estudios de toxicología. La exposición en estado de equilibrio en ratas, minicerdos y seres humanos es lineal a lo largo de todas las dosis



estudiadas. Después de 3 meses de administración, el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) actual en ratas se determinó que era 100 mg/kg, y el NOAEL actual en minicerdos se determinó que era 50 mg/kg. El AUC media en estado de equilibrio en ratas con la dosis de NOAEL de 100 mg/kg era 61.299 y 61.484 h\*ng/ml para machos y hembras, respectivamente, y para los minicerdos con la dosis de NOAEL de 50 mg/kg era 91.812 y 131.731 h\*ng/ml para machos y hembras, respectivamente. El AUC media en estado de equilibrio en seres humanos con una dosis de 100 mg cada 12 h (dosis diaria total de 200 mg) era 2.574 h\*ng/ml. El fármaco era seguro, bien tolerado y exento de acontecimientos adversos clínicamente significativos en sujetos adultos sanos con dosis únicas de hasta 300 mg y dosis múltiples de hasta 100 mg cada 12 h, y la exposición humana proyectada asociada con una dosis diaria de 250 mg cada 12 h se espera que sean mayor que 13 veces menos que la exposiciones vistas con el NOAEL en minicerdos macho y aproximadamente 9 veces menos que las exposiciones vistas con el NOAEL en ratas machos y hembras después de 13 semanas de administración.

**[0276] 3.2 - Estudios clínicos.** El (R)-pramipexol se ha estudiado en dosis diarias únicas de 50, 150 y 300 mg y dosis de dosis veces al día de 50 y 100 mg durante 4 ½ días en voluntarios adultos sanos. El fármaco ha sido seguro y bien tolerado en ambos estudios y no había acontecimientos adversos graves, interrupciones debidas a acontecimientos adversos o acontecimientos adversos relacionados con la dosis o clínica significativos en ninguno de los estudios. Los acontecimientos adversos más frecuentes han sido mareo y dolor de cabeza, todos los cuales han sido de gravedad de leve a moderada y se han resuelto sin intervención.

**[0277] 3.2.1 - Resumen de la seguridad y resultados farmacéuticos (ocultación) del (R)-pramipexol (estudio de dosis única ascendente).** Tres paneles secuenciales de 8 sujetos que recibió cada uno dosis únicas de (R)-pramipexol (6 sujetos) o placebo (2 sujetos) con niveles de dosis ascendentes de 50, 150 y 300 mg. Las observaciones de seguridad incluían signos vitales, exploración física, análisis clínicos de laboratorio, ECG, y comunicación de los acontecimientos adversos. Se recogieron muestras de sangre y orina antes de la dosis y durante 72 horas después de la dosis para evaluar la farmacocinética. Los 24 sujetos completaron el estudio como se planificó. No hubo acontecimientos adversos graves; 46% de todos los sujetos comunicaron al menos un acontecimiento adverso (AA) no grave. La mayoría de los AA eran leves; los AA más frecuentes eran mareo en 21% de los sujetos. No hubo observaciones de seguridad clínicamente significativas en ningún nivel de dosis.

**[0278]** Los datos farmacocinéticos indicaban que el (R)-pramipexol es absorbido rápidamente con concentraciones máximas medias de 125, 360 y 781 ng/ml alcanzadas aproximadamente a las 2 horas después de administración de dosis para los grupos de dosis de 50, 150 y 300 mg, respectivamente (véase la figura 1 y tabla 12, más adelante). Las exposiciones medias (AUC<sub>0-∞</sub>) eran 1254, 3815, y 8623 h\*ng/ml para los grupos de dosis de 50, 150 y 300 mg respectivamente. Tanto la C<sub>máx</sub> como la AUC aumentaron en proporción a la dosis por los niveles de dosis ensayados. La excreción urinaria del fármaco sin cambiar explicaba aproximadamente 70% de la eliminación de fármaco por los niveles de dosis ensayados. El T<sub>1/2</sub> medio era 6-7 horas y era independiente de la dosis. La comparación de las concentraciones plasmáticas medias (figura 2) y los parámetros farmacocinéticos medios (tabla 12) después de la administración de una sola dosis de 150 mg, después de un desayuno con alto contenido de grasas/alto contenido de calorías con los de la administración de 150 mg en condiciones de ayunas, demuestra que esencialmente no hay efecto de un alimento en la absorción y eliminación del (R)-pramipexol.

**[0279]** Los resultados de este estudio demuestran que las dosis orales únicas de 50, 150 y 300 mg de (R)-pramipexol son seguras y bien toleradas. El fármaco está biodisponible por vía oral y la farmacocinética es lineal. No afectan a la absorción y eliminación un alimento con alto contenido de grasa/alto contenido calórico.

**Tabla 12:** Resumen de los parámetros farmacocinéticos para el (R)-pramipexol después de administración oral de una sola dosis de 50, 150 y 300 mg a voluntarios sanos en condiciones de ayunas y 150 mg en condiciones con alimento.

Parámetro <sup>1</sup>	Ayunas			Con alimento
	50 mg	150 mg	300 mg	150 mg
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	125 ± 22,0 (6)	360 ± 60,4 (6)	781 ± 158 (6)	315 ± 062 (6)
T <sub>máx</sub> (h)	2,04 (6)	2,04 (6)	1,96(6)	2,58 (6)
AUC(0-t) (h*ng/ml)	989 ± 295 (6)	3.387 ± 746 (6)	8.339 ± 3.202 (6)	3.099 ± 920 (6)
AUC(inf) (h*ng/ml)	1.254 ± 347 (6)	3.815 ± 972 (5)	8.623 ± 3.262 (6)	3.397 ± 944 (6)
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0,1064 ± 0,0171 (6)	0,1001 ± 0,0087 (5)	0,1151 ± 0,0309 (6)	0,1152 ± 0,0256 (6)
t <sub>1/2</sub> (h)	6,65 ± 1,07 (6)	6,96 ± 0,56 (5)	6,40 ± 1,73 (6)	6,28 ± 1,48 (6)
CL/F (ml/min)	706 ± 182 (6)	692 ± 183 (5)	659 ± 260 (6)	774 ± 165 (6)
V <sub>z</sub> /F (l)	395 ± 61,9 (6)	411 ± 081 (5)	346 ± 98,5 (6)	406 ± 62,8 (6)

Ue (mg)	35,3 ± 5,19 (6)	60,5 ± 7,04 (6)	198 ± 28,0 (6)	. ± . (0)
Fe (% Dosis)	70,7 ± 10,4 (6)	40,3 ± 4,69 (6)	65,8 ± 9,33 (6)	. ± . (0)
CLr (ml/min)	628 ± 149 (6)	310 ± 74,3 (6)	441 ± 159 (6)	. ± . (0)
<sup>1</sup> Media ± desviación estándar (N) excepto para T <sub>máx</sub> para el que se da la mediana (N)				

**[0280] 3.2.2 - Resumen de los resultados de seguridad y farmacocinéticos (con ocultación) del (R)-pramipexol (estudio de múltiples dosis ascendentes).** Este estudio todavía está en curso y todavía no se ha retirado la ocultación con respecto a la asignaciones de tratamientos, y solo hay observaciones clínicas y datos farmacocinéticos disponibles para los primeros 2 paneles. Hasta la fecha, se reclutaron 2 paneles secuencias de 8 sujetos para recibir múltiples dosis de (R)-pramipexol (6 sujetos) o placebo (2 sujetos). Se administró al primer panel una dosis única de 50 mg, seguido 48 h más tarde por administración de dosis múltiples (dos diarias) 4 1/2 días, con 50 mg cada 12 h. Al segundo panel se administró una dosis única de 100 mg, seguido 48 h más tarde por administración de dosis múltiples (dos diarias) 4 1/2 días, con 100 mg cada 12 h. Las observaciones de seguridad incluían signos vitales, exploración física, análisis clínicos de laboratorio, ECG, y comunicación de los acontecimientos adversos. Se recogieron muestras de sangre y orina antes de la dosis y de forma seriada 48 horas después de la dosis para evaluar la farmacocinética de dosis individuales. Las muestras de sangre se recogieron antes de la dosis los días 5, 6 u 7 para confirmar que se había alcanzado el estado de equilibrio, y de forma seriada 72 horas después de la dosis el día 7 para evaluar la farmacocinética del estado de equilibrio del (R)-pramipexol. Se recogieron muestras de orina durante 12 horas después de la administración de dosis el día 7 para evaluar la excreción urinaria.

**[0281]** Los 16 sujetos reclutados hasta la fecha han completado el estudio como se planificó. No hubo muertes, informes de acontecimientos adversos graves, o interrupciones debido a acontecimientos adversos durante el estudio. Ambos niveles de dosis eran bien tolerados. En la cohorte 1, todos los acontecimientos adversos eran de intensidad suave, con excepción de los dolores de cabeza moderados descritos por 2 sujetos. En la cohorte 2, todos los acontecimientos adversos eran de intensidad suave, con excepción de "rigidez en la espalda" moderada y respuesta vasovagal moderada descrita en 1 sujeto. Un aumento leve asintomático de la frecuencia cardiaca al levantarse (sin cambio en la tensión arterial) fue descrito por el investigador principal en 1 de los 8 sujetos con dosis de la cohorte 1 (cohorte de 150 mg) y para 2 de los 8 sujetos con dosis de la cohorte 2 (cohorte de 100 mg). No hubo observaciones de seguridad clínicamente significativas en ningún nivel de dosis.

**[0282]** Los datos farmacocinéticos se muestran en la tabla 13 y figura 3. La C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>(0-12)</sub> aumentaron 37% y 40%, respectivamente desde el día 1 al día 7 para sujetos que recibían 50 mg cada 12 h, esencialmente sin cambio en el T<sub>máx</sub>. El AUC<sub>(0-12)</sub> para la exposición media el día 7 era 1449 h\*ng/ml para el grupo de dosis de 50 mg cada 12 h. La C<sub>máx</sub> y AUC<sub>(0-12)</sub> aumentaron 24% y 38%, respectivamente del día 1 al día 7 para los sujetos que recibían 100 mg cada 12 h, esencialmente sin cambio en el T<sub>máx</sub>. El AUC<sub>(0-12)</sub> para la exposición media el día 7 era 2465 h\*ng/ml para el grupo de dosis de 100 mg cada 12 h. Los resultados de este estudio demuestran que las dosis orales múltiples de 50 y 100 mg de (R)-pramipexol administradas dos veces al día son seguras y bien toleradas. El fármaco está biodisponible por vía oral y la farmacocinética es lineal en el estado de equilibrio, sin acumulación significativa.

**Tabla 13.** Resumen de los parámetros farmacocinéticos para el (R)-pramipexol durante la administración oral de dosis de 50 mg y 100 mg el día 1, cada 12 h los días 3 a 6, y dosis única el día 7, de voluntarios sanos en condiciones de ayunas.

Parámetro <sup>1</sup>	Dosis	
	50 mg	100 mg
Día 1		
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	139 ± 15,3 (6)	248 ± 30,4 (6)
T <sub>máx</sub> (h)	1,83 (6)	1,92(6)
AUC <sub>(0-12)</sub> (h*ng/ml)	1,03 ± 121 (6)	1.776 ± 260 (6)
AUC <sub>(0-t)</sub> (h*ng/ml)	1.463 ± 280 (6)	2.545 ± 497 (6)
AUC <sub>(inf)</sub> (h*ng/ml)	1.502 ± 280 (6)	2,57 ± 505 (6)
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0,1132 ± 0,0230 (6)	0,1073 ± 0,0161 (6)
t <sub>1/2</sub> (h)	6,34 ± 1,31 (6)	6,57 ± 0,88 (6)
CL/F (ml/min)	571 ± 107 (6)	665 ± 107 (6)
V <sub>z</sub> /F (L)	306 ± 45,8 (6)	373 ± 51,0 (6)
Día 7		
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	191 ± 20,9 (6)	306 ± 055 (6)

T <sub>máx</sub> (h)	1,75 (6)	2,00 (6)
AUC(0-12) (h*ng/ml)	1,44 ± 221 (6)	2.465 ± 299 (6)
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0,1025 ± 0,0186 (6)	0,0894 ± 0,0117 (6)
t <sub>1/2</sub> (h)	6,96 ± 1,30 (6)	7,88 ± 1,19 (6)
CL/F (ml/min)	585 ± 81,6 (6)	684 ± 76,1 (6)
V <sub>z</sub> /F (L)	346 ± 30,1 (6)	466 ± 82,2(6)
U <sub>e</sub> (mg)	. ± . (0)	. ± . (0)
Fe (% Dosis)	. ± . (0)	. ± . (0)
CL <sub>r</sub> (ml/min)	. ± .(0)	. ± . (0)

<sup>1</sup>Media ± desviación estándar (N) excepto para T<sub>máx</sub> para el que se da la mediana (N)

**[0283] 3.3 - Estudios de toxicidad.** En estudios de toxicología de dosis repetida de 2 semana en ratas, los animales recibieron dosis de 50, 250 y 500 mg/kg de (R)-pramipexol durante 14 días. El (R)-pramipexol causó mortalidad con la dosis alta de 500 mg/kg y se observaron cambios estadísticamente significativos en el aumento de peso corporal y el consumo de alimento para ambos sexos en los animales que sobrevivieron hasta el sacrificio final. No se identificó con ninguna dosis toxicidad de órganos diana por examen histopatológico. El NOAEL para este estudio de 2 semanas en ratas se determinó que era 150 mg/kg. Después de este estudio, se completaron estudios de toxicología de dosis repetida de 3 y 6 meses con dosis de 30, 100 y 300 mg/kg. Los resultados del estudio de 3 meses contiene algo de toxicidad de órganos diana por examen histopatológico con la dosis más alta (300 mg/kg) sin muertes relacionadas con el artículo de ensayo y sin observaciones significativas fuera de varias incidencias de convulsiones en ratas con dosis alta que duraban aproximadamente 2 minutos. Por lo demás la salud de los animales no parecía afectarse de forma adversa por estas convulsiones. Se observaron cambios microscópicos relacionados con el artículo de ensayo en el hígado (colestasis de grado mínimo que se correlacionaba con mayor bilirrubina total), íleon intestino delgado (mineralización de grado mínimo), y timo (reducción linfocitaria de grado mínimo que se correlaciona con menores pesos del timo comparado con los controles). El NOAEL para el estudio de 3 meses en ratas se considera que es 100 mg/kg. La exposición sistémica (AUC<sub>0-último</sub>) la semana 13 con la dosis de NOAEL de 100 mg/kg era 61.299 h\*ng/ml en machos 61.484 h\*ng/ml en hembras. La fase en la que están vivos del estudio toxicológico de 6 meses en ratas se completó recientemente y están pendientes los exámenes histopatológicos. No hubo mortalidad con ningún nivel de dosis entre los sacrificios de la semana 13 y semana 26.

**[0284]** En un estudio toxicológico de dosis repetida de 2 semanas en minicerdos, los animales recibieron dosis de 7,5, 25 y 75 mg/kg de (R)-pramipexol durante 14 días. No se identificó toxicidad de órganos diana por examen histopatológico con ninguna de las dosis. Las observaciones clínicas incluían salivación, menor actividad, emesis e inapetencia, con mayores incidencias de emesis en hembras que machos, y mayoritariamente en el grupo de 75 mg/kg. La incidencia de la emesis con 75 mg/kg (al menos un episodio en 5 de 8 animales con dosis de 75 mg(kg) sugería que esta dosis está cerca del límite de tolerabilidad del (R)-pramipexol para la administración crónica en minicerdos. Puesto que no se observaron cambios toxicológicos relacionados con el artículo de ensayo en la dosis alta, el NOAEL para el estudio de 2 semanas se consideró que era mayor que o igual a 75 mg/kg. Basándose en este estudio, se iniciaron estudios de dosis repetidas de (R)-pramipexol de 3 y 6 y 9 meses en minicerdos, con niveles de dosis de 7,5, 25 y 75 mg/kg. El mes 2, los niveles de dosis se redujeron a 7,5, 25 y 50 mg/kg debido a la mortalidad con el nivel de dosis de 75 mg/kg. Los estudios de dosis repetidas de 3 y 6 meses se han completado ahora con niveles de dosis de 7,5, 25 y 50 mg/kg y el estudio de dosis repetidas de 9 meses está en curso. No se identificó toxicidad de órganos diana por examen histopatológico con ningún nivel de dosis después del sacrificio de los animales después de 3 meses de exposición. Se considera que el NOAEL para el estudio de 3 meses en minicerdos es 50 mg/kg. La exposición sistémica (AUC<sub>0-24</sub>) la semana 13 con la dosis de NOAEL de 50 mg/kg era 91.812 h\*ng/ml en machos 131.731 h\*ng/ml en hembras. La fase en la que están vivos del estudio toxicológico de 6 meses en minicerdos se completó recientemente y están pendientes los exámenes histopatológicos. No hubo mortalidad atribuida al artículo de ensayo y observaciones clínicas significativas con ningún nivel de dosis entre los sacrificios de la semana 13 y semana 26. Los estudios toxicológicos de 9 meses en curso en minicerdos ahora han pasado el mes 7 y no se han producido muertes atribuidas al artículo de ensayo u observaciones clínicas significativas con ningún nivel de dosis.

**[0285] 3.4. Dosis humanas.** El desarrollo del (R)-pramipexol como un tratamiento para la ELA se basa en una estrategia de dosis máxima tolerada, derivada de datos de tolerabilidad o seguridad de estudios en seres humanos o de los resultados de estudios de toxicología animal. Hasta la fecha no ha habido observaciones de tolerabilidad limitante de la dosis en seres humanos. Por lo tanto, con el fin de avanzar en la dosis en seres humanos, es necesario examinar de cerca la exposición a la que se ha observado toxicidad en ratas y minicerdos. Los datos farmacocinéticos obtenidos hasta la fecha sugieren que la farmacocinética en seres humanos continuará siendo proporcional a la dosis con dosis más alta, y la que factor de acumulación será constante. Los resultados de

- seguridad y toxicocinética de los estudios de toxicología de 3 meses en ratas y minicerdos no muestran efectos adversos de dosis crónica hasta 100 mg/kg en ratas y 50 mg/kg en minicerdos. Los análisis de los márgenes de seguridad en la exposición al (R)-pramipexol entre el NOAEL para minicerdos y las proyecciones de la exposición humana apoyan, por lo tanto, el progreso de dosis diarias totales de hasta 500 mg en seres humanos. La exposición en estado de equilibrio proyectada del (R)-pramipexol con una dosis diaria total de 500 mg administrados como 250 mg cada 12 h, es aproximadamente 7.000 h\*ng/ml, que es mayor que 13 veces menor que las exposiciones vistas con el NOAEL en minicerdos macho y aproximadamente 9 veces menor que las exposiciones vistas con el NOAEL en ratas machos y hembras después de 13 semanas de administración.
- 10 **[0286]** Las figuras 4 y 5 son gráficas de la exposición frente a la dosis para ratas y minicerdos, respectivamente, comparado con seres humanos. Cada gráfica presenta la relación entre la exposición expresada por la AUC (h\*ng/ml) y la dosis expresada por la superficie específica corporal (mg/m<sup>2</sup>) en cada nivel de dosis administrada a cada especie en las evaluaciones tanto de 2 semanas como de 13 semanas. Los puntos de datos individuales con las barras de error son la media ± DE. La línea horizontal de puntos en la parte inferior de ambas gráficas ilustra la AUC en estado de equilibrio extrapolada (7.000 h\*ng/ml) en seres humanos con 250 mg cada 12 h. La tabla 17A y la tabla 17B son un resumen integral de todos los cálculos farmacocinéticos humanos obtenidos en los dos estudios en fase I.

**Tabla 17A** Resumen de los farmacocinéticos humanos obtenidos en los dos estudios en fase I con voluntarios sanos

Estudio	Dosis (mg)	Posología	Alimento	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	AUC(0-t) (h*ng/ml)	AUC (inf) (h*ng/ml)	AUC(0-12) (h*ng/ml)
CL001	50	DU	Ayunas	125 ±22,0 (6)	2,04 (6)	989 ±295 (6)	1,245 ±347 (6)	--
	150	DU	Ayunas	360 ±60,4 (6)	2,04 (6)	3,387 ±746 (6)	3,815 ±972 (5)	--
	300	DU	Ayunas	781 ±158 (6)	1,96(6)	8,339 ±3,202 (6)	8,623 ±3,262 (6)	--
	150	DU	Ayunas	315 ±062 (6)	2,58(6)	3,099 ±920 (6)	3,397 ±944 (6)	--
CL002	50	cada 12 h (Día 1)	Ayunas	139 ±15,3 (6)	1,83 (6)	1,463 ±280 (6)	1,502 ±280 (6)	1,035 ±121 (6)
		(Día 7)	Ayunas	191 ±20,9 (6)	1,75 (6)	-	-	1,449 ±221 (6)
	100	cada 12 h (Día 1)	Ayunas	248 ±30,4 (6)	1,92(6)	2,545 ±497 (6)	2,574 ±505 (6)	1,776 ±260 (6)
		(Día 7)	Ayunas	306 ±055 (6)	2,00 (6)	-	-	2,465 ±299 (6)
	250	cada 12 h (Día 1)	Ayunas	-	-	-	-	-
		(Día 7)	Ayunas	-	-	-	-	-

<sup>1</sup>Media ± desviación estándar (N) excepto para T<sub>máx</sub> para el que se da la mediana (N)  
DU = dosis única

20

**Tabla 17B** Resumen de los farmacocinéticos humanos obtenidos en los dos estudios en fase I con voluntarios sanos (continuación)

Estudio	Dosis (mg)	Posología	Alimento	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (ml/h)	Vz/F (L)	Ue		CLx (ml/min)
							(mg)	(%Dosis)	
CL001	50	DU	Ayunas	6,65 ±1,07 (6)	706 ±182 (6)	395 ±61,9 (6)	35,3 ± 5,19 (6)	70,7 = 10,4 (6)	628 = 149 (6)
	150	DU	Ayunas	6,96 ±0,56 (5)	692 ±183 (5)	411 ±081 (5)	60,5 ± 7,04 (6)	40,3 = 4,69(6)	310 = 74,3 (6)
	300	DU	Ayunas	6,40 ±1,73 (6)	659 ±260 (6)	346 ±98,5 (6)	198 ± 28,0 (6)	65,8 = 9,33(6)	441 = 159 (6)
	150	DU	Ayunas	6,28 ±1,48(6)	774 ±165	406 ±62,8	. ± (0)	. ± (0)	. ± (0)

					(6)	(6)			
CL002	50	cada 12 h (Día 1)	Ayunas	6,34 ±1,31 (6)	571 ±107 (6)	306 ±45,8 (6)	-	-	-
		(Día 7)	Ayunas	6,96 ±1,30 (6)	585 ±81,6 (6)	346 ±30,1 (6)	. ± (0)	. ± (0)	. ± (0)
	100	cada 12 h (Día 1)	Ayunas	6,57 ±0,88 (6)	665 ±107 (6)	373 ±51,0 (6)	-	-	-
		(Día 7)	Ayunas	7,88 ±1,19 (6)	684 ±76,1 (6)	466 ±82,2 (6)	. ± (0)	. ± (0)	. ± (0)
	250	cada 12 h (Día 1)	Ayunas	-	-	-			
		(Día 7)	Ayunas	-	-	-			
<sup>1</sup> Media ± desviación estándar (N) excepto para T <sub>máx</sub> para el que se da la mediana (N) DU = dosis única									

**[0287]** La exposición en estado de equilibrio en ratas, minicerdos y seres humanos es lineal a través de las dosis estudiadas. Después de 3 meses de administración, el NOAEL en ratas se determinó que era 100 mg/kg; y el NOAEL en minicerdos se determinó que era 50 mg/kg. El AUC de exposición media en ratas al NOAEL era 61.299 y 61.484 h\*ng/ml para machos y hembras, respectivamente, y para minicerdos era 91.812 y 131.731 h\*ng/ml para machos y hembras, respectivamente. El AUC de exposición media en seres humanos en estado estacionario con una dosis de 100 mg cada 12 h (dosis diaria total de 200 mg) era 2,574 h\*ng/ml.

**[0288] EJEMPLO 4 - Preparación de cápsulas con (R)-pramipexol.** El dihidrocloruro de (R)-(+)-pramipexol monohidrato se carga en cápsulas de gelatina dura sin excipientes. Las cápsulas usadas para el fármaco son cápsulas de gelatina opaca azules nº 00 de Hawkins Chemical Group. Se producen dosificaciones de 50 y 500 mg. Las cápsulas de placebo correspondientes se cargan con celulosa microcristalina. Las cápsulas se preparan pesando las cápsulas vacías individuales y registrando el peso (P<sub>v</sub>). Se pesan individualmente la cantidad especificada de sustancia activa y se cargan manualmente en el fondo de una cápsula usando un embudo de carga Torpac®. Se usa un factor de juste de pureza de 1,0638 para ajustar el peso de agua (monohidrato) en la forma de sal, es decir, una dosis de 50 mg debería tener una carga objetivo de 50 x 1,0638 = 53,16 mg. La parte superior de las cápsulas se unen con la parte inferior de la cápsula llena. Las cápsulas cargadas después se pesan, y se registra el peso (P<sub>r</sub>). El peso calculado de fármaco en la cápsula (P<sub>r</sub> - P<sub>v</sub>) se registra. Si este peso calculado está dentro de +/- 5% del peso nominal, entonces la cápsula se limpia, abrillante y se pone en un envase etiquetado de forma adecuada. Si el peso calculado está fuera del intervalo especificado, la cápsula se descarta. El peso de base libre por cápsula (peso de base libre por mg de contenido de la cápsula multiplicado por el peso de carga) es de 90% a 100% del reivindicado en la etiqueta calculado. Las impurezas totales son ≤2%. El aspecto es una cápsula azul que contiene polvo de blanco a blanquecino.

**[0289] EJEMPLO 4B - Preparación de comprimidos con (R)-pramipexol.** Se preparan cápsulas con dosificaciones de 125 mg con la composición mostrada en la tabla 17. Las cápsulas en general se preparan en condiciones de 15,6 a 21,1°C (de 60 a 70°F) y una humedad relativa de 30 a 60%. La celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, estearato magnésico y (R)-pramipexol (molidos) se pesan en las cantidades mostradas en la columna de "Cantidad/lote" de la tabla 14. La celulosa microcristalina, manitol, crospovidona y (R)-pramipexol después se tamizan manualmente a través de un tamiz de acero inoxidable de número de malla 20 y se transfieren a un mezclador en V Maxiblend con una cubierta de 4 litros (4 cuartos de galón). Los materiales después se mezclan usando el mezclador en V Maxiblend durante 10 minutos. Después se tamiza el estearato magnésico usando un tamiz manual de acero inoxidable de número de malla 30 y se transfiere al mezclador. Después los polvos se mezclan durante 5 minutos. La mezcla final después se vierte en un tambor de doble revestimiento de PE, etiquetado y se registran los pesos bruto, tara y neto.

**[0290]** Los comprimidos se preparan usando una Minipress II B con 5 estaciones de conformado cóncavo, estándar, redondo de 0,95 cm (3/8 pulgadas) y marco de alimentación por gravedad. La mezcla final se pone en la tolva y se ejecuta la compresión del comprimido de acuerdo con las especificaciones en la tabla 15.

40

**Tabla 14: Composiciones del comprimido y lote**

Ingrediente	Porcentaje	Cantidad/unidad (mg)	Cantidad/lote (g)
(R)-Pramipexol (molido)	40,00	125,00	400,000
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) (Diluyente)	35,25	110,16	352,512
Manitol (Pearlitol SD100) (Diluyente)	20,00	62,50	200,000
Crospovidona (Polyplasdone XL) (Disgregante)	4,00	12,50	40,000
Estearato magnésico (fuente vegetal, calidad 905-G) (Lubricante)	0,75	2,34	7,488
Total	100,00	312,50	1000,000

**Tabla 15: Ajustes de compresión del comprimido**

Parámetro	Objetivo (intervalo)
Peso medio de los comprimidos (10 comprimidos)	3,125 g (3,031 g a 3,219 g) (+/- 3%)
Peso objetivo (comprimido individual)	312,5 mg (296,9 mg a 328,1 mg) (+/- 5%)
Dureza objetivo	12 Kp (6 Kp a 18 Kp)
Velocidad de compresión	20 rpm (10 a 30 rpm)

- 5 **[0291] EJEMPLO 5 - Preparación de la sal de p-TSA del (R)-pramipexol: Condiciones A:** Todos los reactivos se adquirieron en CNH technologies, Fisher, Aldrich, G.J. Chemicals, Puritan, TCI y Spectrum y se usaron como se suministraron. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 a 300 MHz. El análisis por HPLC de la pureza quiral se llevó a cabo en una columna Chiralpak® IA (5 µM, 250 x 4,6 mm) a 30°C usando una fase móvil de heptano/etanol/dietilamina (80:20:2 v/v/v). El análisis por HPLC de la pureza quiral se llevó a cabo en una columna Sunfire® (3,5 µM, 150 x 4,6 mm) a 30°C usando dos fases móviles: A - TFA al 0,5% en agua; y B - TFA al 0,5% en metanol. Se usó un gradiente de 5% de B a 80% de B para separar los picos de la diamina y el pramipexol. Se usó una longitud de onda de detección de 265 nm para ambos análisis por HPLC.
- 10
- 15 **[0292]** Cada uno de los procedimientos detallados en los ejemplos 5-14 también se pueden llevar a una escala para procedimientos de fabricación industriales como se muestra en los ejemplos 15-17. Algunos ejemplos se han detallado tanto a escala de laboratorio como a escala de fabricación industrial para demostrar que los rendimientos químicos y quirales son independientes de la escala de síntesis.
- 20 **[0293]** Un matraz de tres bocas, de 2,0 litros se equipó con un agitador superior, una sonda de temperatura, una manta calefactora, un adaptador claisen, un refrigerante de reflujo y un embudo de adición de 500 ml. El matraz se cargó con 45 gramos de R(+)-2,6 diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol, seguido de 750 ml de n-propanol. Con agitación continua la mezcla se calentó a una temperatura de 95°C a lo largo de 15 minutos generando una disolución transparente. El embudo de adición se cargó con una solución de 74 gramos de tosilato de propilo y 60 ml de diisopropiletilamina en 250 ml de n-propanol. Esta solución se añadió gota a gota al matraz de 2,0 litros con agitación continua a lo largo de un periodo de 4 horas. La reacción se continuó agitando durante 8 h adicionales a 95°C, después de lo cual la solución se llevó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 horas adicionales.
- 25
- 30 **[0294]** El material precipitado se recogió por filtración y se lavó tres veces usando 100 ml de alcohol de calidad reactivo cada vez. Después, la torta de filtración precipitada lavada con alcohol, se lavó con 100 ml de heptano y se secó con alto vacío durante 2 horas. El peso final del producto seco era 53,2 gramos, que representa 52,2% de rendimiento. Se usó la HPLC para determinar la pureza química del R(+)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol ((R)-pramipexol) como de 98,2% y la pureza quiral como mayor que 99,5%. Se usaron RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C para confirmar la estructura.
- 35
- [0295] EJEMPLO 6 - Preparación de la sal de p-TSA de pramipexol racémica: Condiciones A:** Un matraz de tres bocas, de 250 ml se equipó con un agitador magnético, una sonda de temperatura, una manta calefactora, un adaptador claisen, un refrigerante de reflujo y un embudo de adición de 100 ml. El matraz se cargó con 5 gramos de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol racémico, seguido de 80 ml de n-propanol. Con agitación continua la mezcla se calentó a una temperatura de 95°C a lo largo de 15 minutos generando una solución transparente. El embudo de adición se cargó con una solución de 10,12 gramos de tosilato de propilo y 8,2 ml de diisopropiletilamina en 28 ml de n-propanol. Esta solución se añadió gota a gota al matraz de 250 ml con agitación continua a lo largo de un periodo de 2 horas. La reacción se continuó agitando durante 6 h adicionales a 95°C,
- 40

después de lo cual la solución se llevó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 6 horas adicionales.

- [0296]** El material precipitado se recogió por filtración y se lavó tres veces usando 25 ml de alcohol de calidad reactivo cada vez. Después, la torta de filtración precipitada lavada con alcohol, se lavó con 25 ml de heptano y se secó con alto vacío durante 1 hora. El peso final del producto seco era 5,12 gramos, que representa 45% de rendimiento. Se usó la HPLC para determinar la pureza química del 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol racémico (pramipexol racémico) como de 97,12% y la pureza quiral mostró una mezcla 1:1 del R(+) y (S)-pramipexol. Se usó RMN <sup>1</sup>H para confirmar la estructura.
- 10 **[0297] EJEMPLO 7 - Preparación de la sal de *p*-TSA del (R)-pramipexol: Condiciones C:** Un matraz de tres bocas, de 12 litros se equipó con un agitador superior, una sonda de temperatura, una manta calefadora, un adaptador claisen, un refrigerante de reflujo y un embudo de adición de 500 ml. El matraz se cargó con 250 gramos de R(+)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol (diamina R(+)), seguido de 2 litros de dimetilformamida (DMF). Con agitación continua la mezcla se calentó a una temperatura de 65°C. El embudo de adición se cargó con una  
15 solución de 386,6 gramos de tosilato de propilo (1,25 equivalentes molares) y 322 ml de diisopropiletilamina (1,25 equivalentes molares) en 500 ml de DMF. Esta solución se añadió gota a gota al matraz de 12 litros a lo largo de un periodo de 2,0 horas. La reacción se siguió por análisis por HPLC.
- [0298]** La reacción se continuó a 65°C durante 5 horas adicionales, después de lo cual la solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con 2 litros de MTBE y se agitó durante 0,5 horas adicionales. El material precipitado se recogió por filtración y se lavó con 500 ml de MTBE, seguido de 3 lavados de 500 ml de cada alcohol reactivo. La torta de filtración precipitada lavada se secó con alto vacío.
- 25 **[0299]** El peso final del producto seco era 317,6 gramos, que representa un rendimiento de 56%. Se usó HPLC para determinar la pureza química del R(+)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol ((S)-pramipexol) como de 98,4% y la pureza quiral como mayor que 99,8%. Se usaron RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C para confirmar la estructura: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,5 (s ancho, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,1,2 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,6 (m, 2H, fusionado con el pico del DMSO), 2,3 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,9 (t, 3H); RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167,0, 145,5, 144,6, 138,4, 128,6, 125,8, 110,7, 53,9, 46,5, 25,8, 25,6, 24,5, 21,2, 19,6,  
30 11,3.
- [0300] EJEMPLO 8 - Conversión de la sal de *p*-TSA del (R)-pramipexol en el dihidrocloruro de (R)-pramipexol:** La sal de *p*-TSA de (R)-pramipexol (50 gramos; 0,13 mol) se recogió en 150 ml de etanol absoluto y se enfrió entre 0 y 5°C con agitación continua. Se añadió lentamente HCl concentrado (33 ml) a la reacción mientras se mantenía la temperatura entre 0 y 5°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales. Se añadió MTBE (200  
35 ml) a la mezcla, y se continuó agitando durante 1,5 horas adicionales a esa temperatura. La mezcla de reacción después se filtró, se lavó dos veces con solución de MTBE/etanol (2:1, volúmenes de lavado 2 x 50 ml), y se secó con vacío a 30°C durante la noche. El producto final eran 34 gramos de dihidrocloruro de (R)-pramipexol, que indica un rendimiento de 92% y una pureza química de 97,3% determinada por HPLC.
- 40 **[0301] EJEMPLO 9 - Conversión de la sal de *p*-TSA del (R)-pramipexol en el dihidrocloruro de (R)-pramipexol:** La sal de *p*-TSA de (R)-pramipexol (10 gramos; 0,026 mol) se recogió en 200 ml de IPAC a 15°C con agitación continua. Se burbujeó HCl en la suspensión durante 1 hora. Después la mezcla se filtró, se lavó con IPAC y se secó durante la noche con vacío a temperatura ambiente. El producto final eran 6,8 gramos de dihidrocloruro de (R)-pramipexol, que indica un rendimiento de 92% y una pureza química de 97% determinada por HPLC.
- 45 **[0302] EJEMPLO 10 - Conversión de la sal de *p*-TSA del (R)-pramipexol en la base libre de (R)-pramipexol:** La sal de *p*-TSA de (R)-pramipexol (25 gramos; 0,065 mol) se disolvió en 200 ml de DCM y se mezcló en una suspensión. Se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se hizo básica con 12 ml de NaOH 6 N a un pH de 11-12. Las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con 200 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se  
50 secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron sobre Celite® y se concentraron. El residuo se disolvió en 100 ml de MTBE y se suspendió durante varias horas. Después los sólidos se filtraron, se lavaron con MTBE y se secaron con vacío a 35°C. El producto final era 9,1 gramos de dihidrocloruro de (R)-pramipexol, que indica un rendimiento de 66% y una pureza química de 98% determinada por HPLC.
- 55 **[0303] EJEMPLO 11 - Conversión de la sal de *p*-TSA del (R)-pramipexol en la base libre de (R)-pramipexol:** La formación de la base libre se llevó a cabo a una escala de 200 gramos. Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 litros, equipado con un agitador superior, termómetro y embudo de adición, se cargó con 200 g (0,522 mol) de sal de *p*-TSA de (R)-pramipexol y 1 litro de agua. La mezcla se agitó y se enfrió a 10°C. La suspensión se hizo básica a un pH de aproximadamente 11-12 por la adición lenta de 200 ml de NaOH 6 N a lo

largo de un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de salmuera (cloruro sódico disuelto en agua) y se extrajo con 3x1 litro de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1,0 litros de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se trituró con 1 litro de IPAC:heptano 1:1, la suspensión resultante se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta de filtración se lavó con 2 x 250 ml de una mezcla de IPAC:heptano 1:1. La torta de filtración se recogió y se secó a 40°C con alto vacío durante 24 horas para dar 94,1 gramos de (R)-pramipexol (85,5%) en forma de un sólido blanco. Se usaron RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C para confirmar la estructura: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,6 (s, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 2H, fusionado con el pico del DMSO), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,5-1,3 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166,2, 144,8, 113,6, 54,2, 49,1, 30,0, 29,6, 25,2, 23,5, 12,3.

10

**[0304] EJEMPLO 12 - Conversión de la base libre del (R)-pramipexol en el dihidrocloruro de (R)-pramipexol:** La base libre de (R)-pramipexol (4,8 gramos; 0,022 mol) se disolvió en 200 ml de IPAC y se enfrió a 15°C. Se burbujeó HCl gaseoso en la suspensión durante 1 hora. La mezcla después se filtró, se lavó con IPAC y se secó con vacío a temperatura ambiente durante la noche. El producto final eran 6,4 gramos de dihidrocloruro de (R)-pramipexol, indicativo de un rendimiento de 100% y una pureza química de 97% determinada por HPLC.

15

**[0305] EJEMPLO 13 - Conversión de la base libre del (R)-pramipexol en el dihidrocloruro de (R)-pramipexol:** La base libre de (R)-pramipexol (50 gramos; 0,13 mol) se disolvió en 500 ml de IPAC. Con agitación continua, la mezcla se cargó lentamente con 78 ml de HCl concentrado a una temperatura de 25°C. La mezcla se agitó durante la noche en condiciones ambiente (~ 25°C), se filtró y se secó con vacío a 40°C. El producto final era 68 gramos de dihidrocloruro de (R)-pramipexol, indicativo de un rendimiento de 95%.

20

**[0306] EJEMPLO 14 - Purificación óptica del (R)-pramipexol usando adición de ácido aquiral:** Se disolvió pramipexol enantioméricamente enriquecido para el enantiómero R(+) (~300 mg) en 10 ml del disolvente elegido a 75°C (véase los ejemplos en la tabla 8; etanol o acetonitrilo). Se observó la disolución completa en todas las muestras. La adición de ácido se hizo con 1,05 equivalentes molares para el p-TSA (el disolvente es etanol; 2,97 ml de ácido 0,5 M) y MSA (el disolvente es acetonitrilo; 1,49 ml de ácido 1,0 M), y 2,05 equivalentes molares para el fumárico (el disolvente es acetonitrilo; 5,84 ml de ácido 0,5 M) y fosfórico (el disolvente es acetonitrilo; 2,90 ml de ácido 1,0 M). Las mezclas de reacción se enfriaron a temperatura ambiente a una velocidad de 25°C/hora y se agitaron a temperatura ambiente durante 19 h adicionales. Los sólidos obtenidos por esta etapa de trituración se aislaron por filtración y se secaron con alto vacío a temperatura ambiente. Estos productos se analizaron por HPLC, RMN <sup>1</sup>H, análisis gravimétrico térmico, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de polvo (XPRD), espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier y análisis de sorción de humedad. Los patrones de XPRD mostraron que las formas de sales de p-TSA, MSA y fumarato del (R)-pramipexol eran cristalinas, mientras que la forma de sal de fosfato del (R)-pramipexol era amorfa.

25

30

35

**[0307] EJEMPLO 15 - Resolución a escala industrial de la diamina racémica:** Un reactor de 72 litros, sin camisa refrigerante, se cargó con la 2,6 diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol racémica (rac-diamina) (4,5 kg; 26,6 mol) y 58,5 litros de agua, y se calentó como una suspensión a una temperatura de aproximadamente 60°C a 65°C. La resolución de los enantiómeros se logró por adición de un equivalente de ácido (D)-(-)-tartárico (3991 gramos; 26,6 mol) en 4,5 litros de agua, después de lo cual la solución resultante se calentó a una temperatura de aproximadamente 70°C a 75°C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a aproximadamente 20°C a 25°C y se agitó durante 15 horas adicionales, después de lo cual la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron 3X con agua (6,3 litros cada lavado).

40

45

**[0308]** Los sólidos húmedos, que contenían el enantiómero R(+) de la diamina, se cargaron en el reactor seguido de 54 litros de agua, y la mezcla se calentó a una temperatura de aproximadamente 70°C a 75°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C y se agitó durante 17 horas. Después la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron 2X con agua (4,5 litros cada lavado). Los sólidos húmedos se transfirieron a un reactor con camisa de refrigeración y el reactor se cargó con 8,1 litros de agua. La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0°C a 5°C y se cargó con cuidado con 1,625 litros de HCl concentrado, seguido de 1,155 litros de NaOH al 50% para lograr un pH de aproximadamente 9-10. Durante la adición la temperatura se mantuvo a aproximadamente de 0°C a 5°C, y se agitó durante una hora adicional a esa temperatura. La mezcla resultante después se filtró y los sólidos se lavaron 2x con agua (1,125 litros cada lavado) fría (de 0°C a 5°C). Los sólidos se transfirieron a un reactor con camisa de refrigeración y se suspendieron una vez más con 4,5 litros de agua de 0°C a 5°C. Los sólidos se filtraron y se secaron con aire caliente (de 40°C a 45°C) para dar 1940 gramos del producto (diamina R(+)) en forma de un sólido blanco, con un rendimiento de 86% para el enantiómero R(+).

50

55



**[0309]** Las aguas madre de la etapa de resolución inicial, que contienen el enantiómero S(-) de la diamina, se concentraron para dar la diamina con un rendimiento de 95,5% para el enantiómero S(-).

**Tabla 16: Experimentos para la resolución a escala industrial del enantiómero R(+) de la diamina**

Introducción (gramos)	Rendimiento (%) del enantiómero R(+)	Pureza quiral (AUC % por HPLC)	Pureza quiral (AUC % por HPLC)
1000	76	>99	98,3
4500	86	>99	98,5
4100	54	>99	98,5

5

**[0310] EJEMPLO 16 - Preparación a escala industrial del tosilato de propilo:** Un reactor con camisa de refrigeración de 100 litros, de vidrio, se cargó con 1-propanol (2,098 kg; 34,9 mol), trietilamina (4,585 kg; 45,3 mol; 1,3 equivalentes) y DCM (20,1 litros). La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 5°C a 15°C y se cargó con cuidado con una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (6 kg; 31,47 mol; 0,9 equivalentes) en DCM (10,5 litros) a lo largo de 30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a una temperatura de aproximadamente 18°C a 22°C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se analizó por RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>) y parecía completa. Se cargó con cuidado HCl (6 N; 2,98 litros) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con 2X agua (21 litros cada lavado, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró sobre Celite®. Después los sólidos filtrados se lavaron con DCM (4 litros) y se concentraron hasta un residuo. El residuo se disolvió en heptano y se concentró de nuevo para dar un producto final de tosilato de propilo (6,385 kg, 95% de rendimiento).

**[0311]** La presente descripción proporciona pruebas de que la afinidad por receptores de dopamina del (R)-pramipexol es realmente mucho menor de lo que parecía previamente. En un estudio usando perros beagle presentado en el presente documento, se ha mostrado que la separación funcional entre los enantiómeros (S)-pramipexol y (R)-pramipexol (10.000-20.000 veces) es mucho mayor de lo que se había esperado previamente. Estos datos muestran también que la contaminación de la composición de (R)-pramipexol puro con pequeñas cantidades conocidas de (S)-pramipexol da como resultado un cambio predecible de la MTD de la composición. Estos datos demuestran que el (R)-pramipexol se puede administrar en niveles que pueden explotar de forma más completa e inesperada la menor potencia neuroprotectora potencial del compuesto sin la limitación de la MTD teórica previamente supuesta, y sin la necesidad de ajuste de la dosis. La memoria descriptiva presenta procedimientos para usar composiciones puras de (R)-pramipexol en trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos previamente inaccesibles en este fármaco e inmediatamente con la dosificación entera sin ajuste de la dosis y con MTD teóricas mayores. Además, los datos muestran que una composición pura de (R)-pramipexol se puede mezclar con una cantidad conocida de (S)-pramipexol para producir efectos de agonista de receptores de dopamina determinados solamente por la contribución del enantiómero (S), lo que permite el uso de composiciones que comprenden la mezcla de cantidades conocidas de los enantiómeros (R) y (S) para usar en trastornos neurodegenerativos que se pueden tratar tanto por tratamiento con agonista de receptores de dopamina como por neuroprotección, tal como la PD.

35

**[0312] EJEMPLO 17 - Preparación a escala industrial de la sal de p-TSA del (R)-pramipexol:** Condiciones C: Un reactor de 72 litros, sin camisa refrigerante, se cargó con 1,84 kg (10,87 mol) de R(+)-2,6 diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol (diamina R(+)), seguido de 14,7 litros de dimetilformamida (DMF). Con agitación continua, la mezcla se calentó a una temperatura entre 65°C y 68°C. Se añadió lentamente una solución de 2926 gramos de tosilato de propilo y 1761 gramos de diisopropiletamina en 3,455 litros de DMF lentamente a lo largo de un periodo de 2 horas. La reacción se continuó a 67°C durante 4 horas adicionales, después de lo cual la solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente (de 18°C a 22°C) y se agitó durante 15 horas adicionales. La solución se diluyó con 14,72 litros de MTBE a lo largo de un periodo de tiempo de 30 minutos, y se agitó durante 1 hora adicional. El material precipitado se recogió por filtración y se lavó con 7,32 litros de MTBE, seguido de 3 lavados de 3,68 litros cada uno y un lavado de 9,2 litros de heptano. La torta de filtración precipitada lavada se secó con alto vacío de 30°C a 35°C. El peso final del producto secado era 2090 gramos, que representa un rendimiento de 50%.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de una sola dosis que comprende:
- 5 (a) 150 miligramos de (R)-pramipexol, 300 miligramos de (R)-pramipexol, o 600 miligramos de (R)-pramipexol;  
(b) menos de 1,5 miligramos de (S)-pramipexol; y  
(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de dosis única de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende 150  
10 miligramos de (R)-pramipexol.
3. La composición de dosis única de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende 300 miligramos de (R)-pramipexol.
- 15 4. La composición de dosis única de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende 600 miligramos de (R)-pramipexol.
5. La composición de dosis única de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición es adecuada para administración oral.  
20
6. La composición de dosis única de la reivindicación 5, en la que dicha composición se formula como un comprimido.
7. La composición de dosis única de la reivindicación 5, en la que dicha composición se formula como  
25 una cápsula.
8. La composición de dosis única de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho (R)-pramipexol tiene una pureza quiral de al menos 99,5%.
- 30 9. La composición de dosis única de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.
10. La composición de dosis única de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en la esclerosis lateral amiotrófica.  
35
11. La composición de dosis única de la reivindicación 6 o reivindicación 7, que comprende 150 mg de (R)-pramipexol y no más de 1,0 mg de (S)-pramipexol.
12. La composición de dosis única de la reivindicación 11, que comprende no más de 0,333 mg de (S)-  
40 pramipexol.
13. La composición de dosis única de la reivindicación 12, que comprende no más de 0,2 mg de (S)-pramipexol.
- 45 14. La composición de dosis única de la reivindicación 13, que comprende no más de 0,125 mg de (S)-pramipexol.
15. La composición de dosis única de la reivindicación 1, que comprende menos de 1,0 mg de (S)-  
50 pramipexol.

Fig. 1

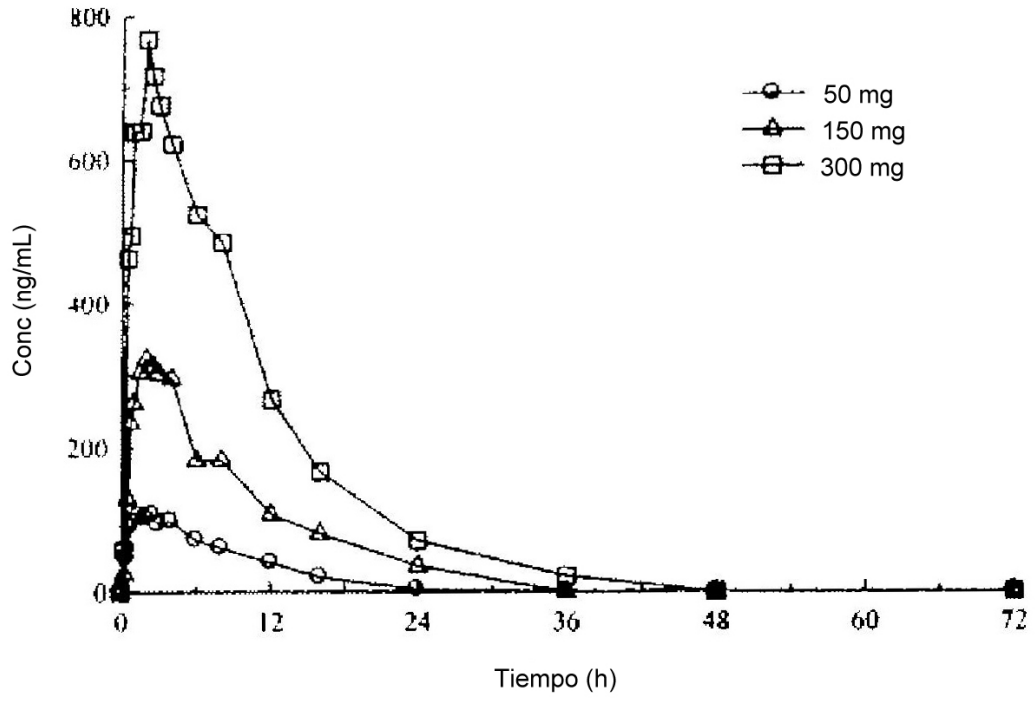


Fig. 2

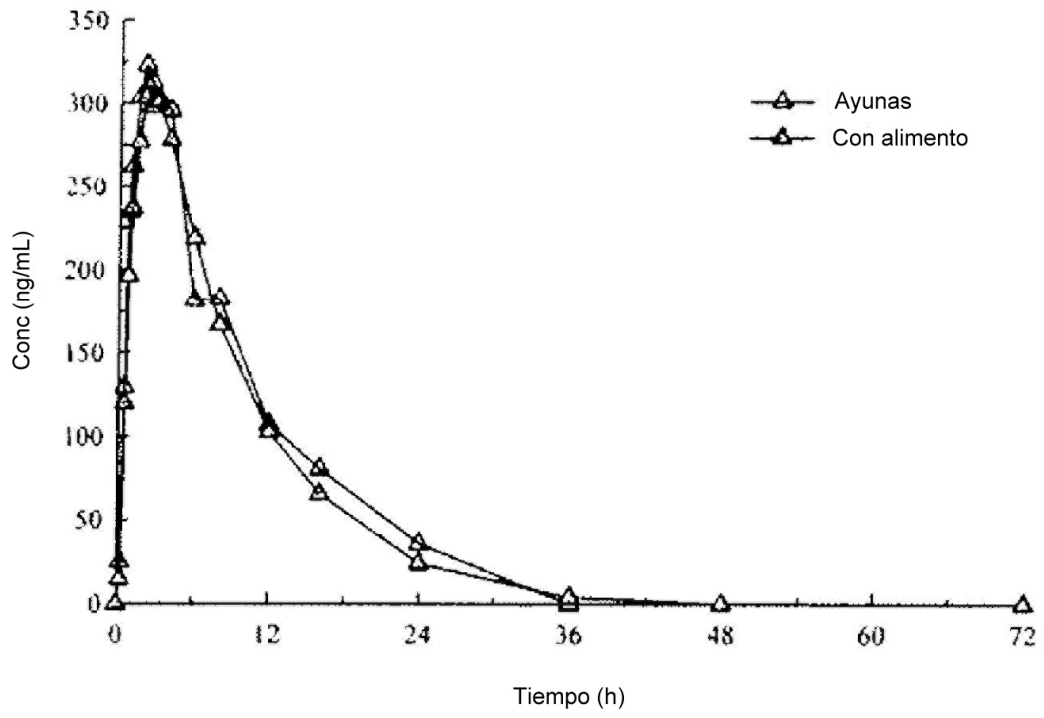


Fig. 3

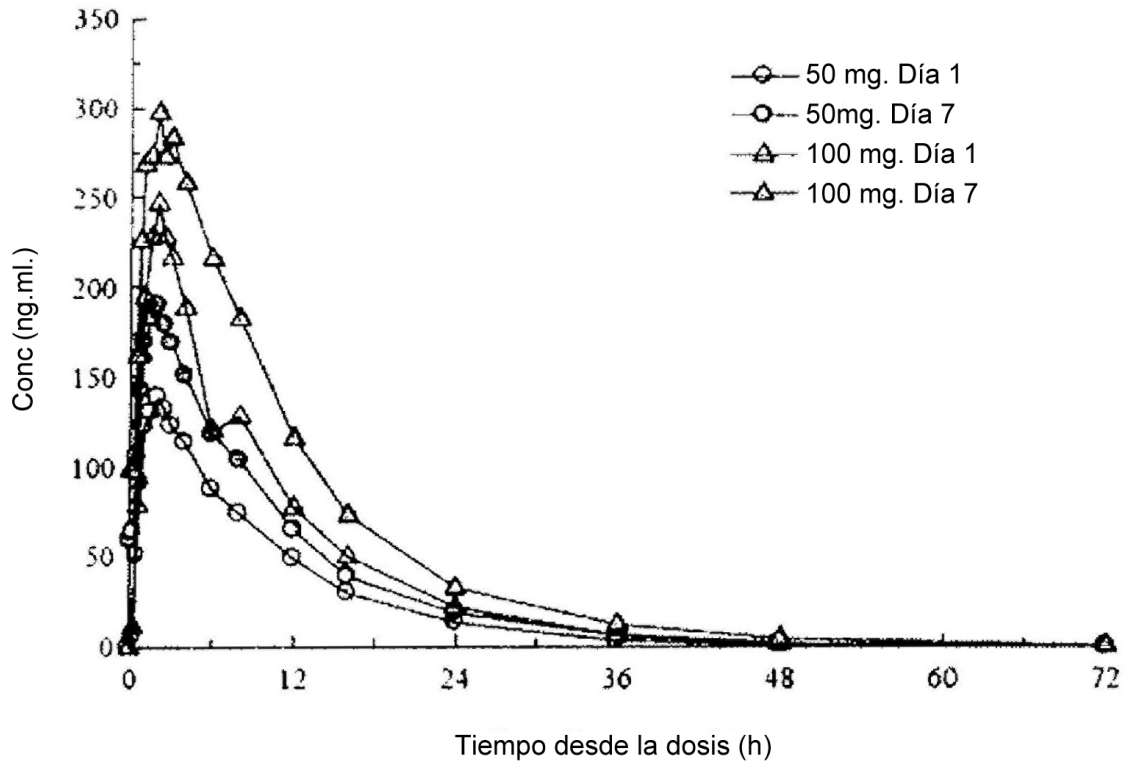


Fig. 4

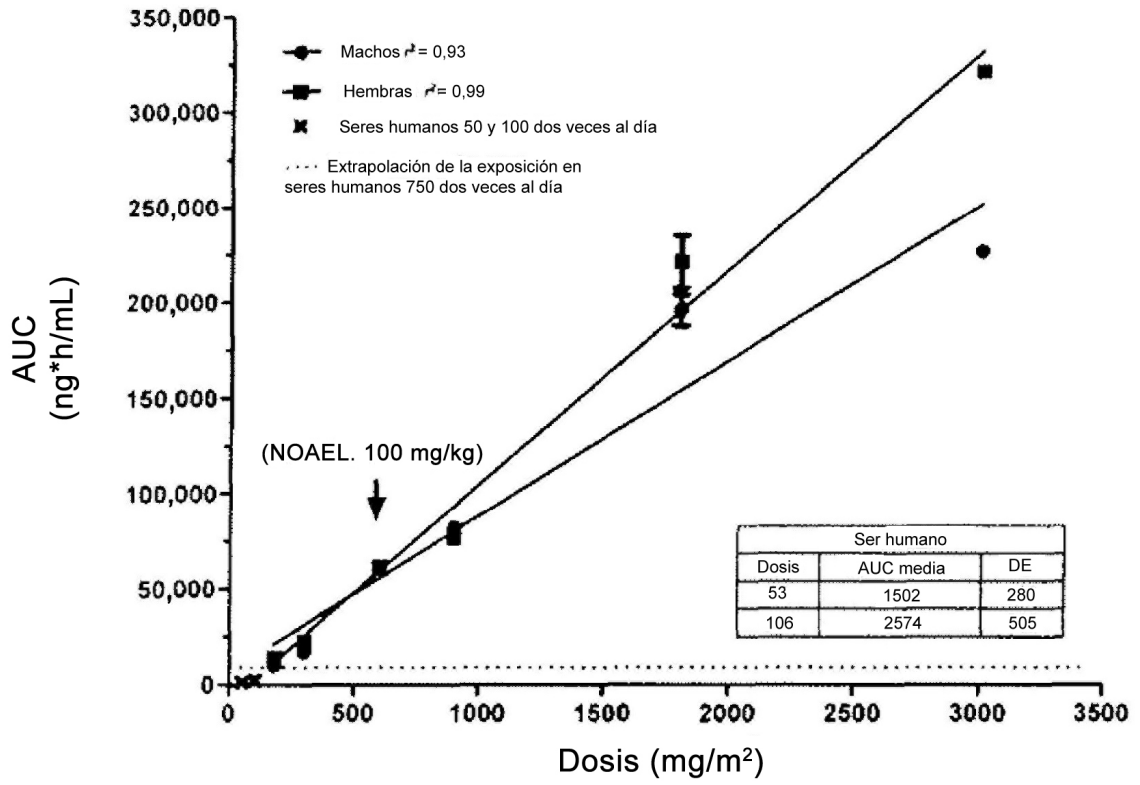


Fig. 5

