

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 676**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2013 PCT/IL2013/050025**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13105092**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2013 E 13736198 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2802319**

54 Título: **Terapia de combinación con dosis fijas para tratar la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

12.01.2012 US 201261585824 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:

**PHARMA TWO B LTD. (100.0%)
 3 Pekeris Street Park Tamar
 76702 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**LIVNAH, NURIT;
 LITMAN, PNINIT y
 ZAKSH, SARIT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 676 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

Terapia de combinación con dosis fijas para tratar la enfermedad de Parkinson

Campo de la invención

5 La presente invención está en el campo de enfermedades neurodegenerativas y, en particular, se refiere a composiciones para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Antecedentes de la invención

10 Los agonistas de dopamina se usan normalmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; sin embargo, su uso puede estar limitado por sucesos adversos con varios niveles de gravedad. El inicio de agonistas de dopamina está asociado típicamente con náuseas, vómito e hipotensión ortostática. Estos efectos secundarios son más pronunciados con mayores dosis aunque pueden mitigarse normalmente con un calendario de valoración lento y complejo. El pramipexol (además de varios agonistas AD distintos) está asociado también con trastornos del control del impulso, edema periférico, psicosis y sedación, que puede ser difícil de controlar y por lo tanto limita la utilidad de esta medicación. La rasagilina, otro fármaco usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se tolera bien en gran medida aunque tiene también algunos inconvenientes de seguridad particularmente con respecto al riesgo de una reacción del queso (crisis hipertensora) con alimentos que son altos en tiramina y una reacción a la serotonina (actividad de serotonina en exceso) cuando se emplea en combinación con inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos y otros anti-depresivos que se recetan normalmente en la enfermedad de Parkinson. Entre ambos fármacos las mayores dosis de pramipexol se asocian típicamente con un mayor riesgo de efectos adversos graves y por lo tanto es importante para los médicos tener estrategias de tratamiento que permitan la mayor eficacia en el control de síntomas de la EP, mientras minimizan las complicaciones motoras y sucesos adversos inducidos por AD.

25 Pharma Two B descubrió que combinar agentes con mecanismos de acción complementarios (es decir, dos agentes activos diferentes que tienen efectos sintomáticos o neuroprotectores) permite la eficacia anti-Parkinsoniana mejorada en comparación con la que puede alcanzarse con mayores dosis cualquier agente solo (documento WO2009147681). Los datos preclínicos generados anteriormente por Pharma Two B sugiere que dosis bajas del inhibidor MAO-B rasagilina y el agonista de dopamina pramipexol actúan de forma sinérgica en la mejora de la efectividad de estos fármacos. Dado el perfil de sucesos adversos relativamente problemáticos asociados con el inicio del tratamiento con agonistas de dopamina, los tratamientos actuales incluyen un calendario de valoración de bajas dosis, que no se espera que tengan efecto terapéutico pero que minimizan los efectos secundarios provocados por el comienzo inmediato con dosis efectivas. Además, se asocian efectos indeseados con tratamiento a largo plazo con mayores dosis del agonista de dopamina. Por consiguiente, la opción de usar una combinación que contenga bajas dosis de agonista de dopamina es favorable para muchos pacientes y puede proporcionar un alto efecto terapéutico con mínimos efectos secundarios.

Compendio de la invención

35 En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina, en donde la combinación de dosis fija contiene de 0,05 mg a 1,0 mg de pramipexol y de 0,05 mg a 1,0 mg de rasagilina, y la dosis de pramipexol es menor que la dosis de rasagilina.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar una formulación de liberación extendida (LE) de una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprendiendo dicho método las etapas de:

- (i) disolver un agente activo que comprende pramipexol, rasagilina o ambos, opcionalmente mezclados de forma adecuada con un aglutinante y/o un deslizante, en un sistema disolvente adecuado para preparar una suspensión uniforme;
- 45 (ii) aplicar un recubrimiento de la suspensión obtenida en (i) para hacer inertes granulados tales como perlas de azúcar y almidón inertes;
- (iii) recubrir opcionalmente los granulados cargados con rasagilina, granulados cargados con pramipexol o granulados cargados tanto con pramipexol como con rasagilina, obtenidos en (ii) con una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección;
- 50 (iv) recubrir los granulados obtenidos en (ii) o (iii) con una capa de recubrimiento de liberación extendida que permite una liberación extendida de dicho pramipexol y rasagilina obteniendo así dicha formulación de liberación extendida;
- (v) mezclar opcionalmente los granulados recubiertos obtenidos en (iv) con un excipiente adecuado; y
- (vi) llenar dicha formulación de liberación extendida en cápsulas o comprimir dicha formulación de liberación extendida en comprimidos, en donde dichas cápsulas o comprimidos comprenden una relación de granulados

cargados con pramipexol y granulados cargados con rasagilina seleccionada desde un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2; o dichas cápsulas o comprimidos comprenden granulados cargados tanto con pramipexol como con rasagilina en una relación seleccionada de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2,

- 5 Obteniendo así una formulación de liberación extendida de una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el perfil de disolución del producto de combinación.

La Fig. 2 muestra el efecto sinérgico dependiente de la dosis del pramipexol, rasagilina y su combinación, en niveles de dopamina en el cerebro de ratón.

- 10 Las Figs. 3A-B representan un estudio farmacocinético de P2B001 (FDC que contiene 1 mg de rasagilina y 0,75 mg de pramipexol) en comparación con los respectivos fármacos comerciales, Azilect (1 mg de rasagilina) y Mirapex ER (0,75 mg de pramipexol), dados solos o en combinación. La concentración en plasma (pg/ml) de pramipexol y rasagilina.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención está basada en el descubrimiento de que es posible usar dosis muy bajas de agonista de dopamina, particularmente dosis que actualmente no se usan típicamente como monoterapia y se usan típicamente para valoración, combinadas con varias dosis del inhibidor de monoamina oxidasa B (MAOB) rasagilina, y lograr alta eficacia, debido a la sinergia entre los mecanismos de acción de los dos fármacos.

- 20 Este descubrimiento nos permite disminuir las dosis de pramipexol y por tanto evitar el riesgo de sucesos adversos inducidos por el agonista de dopamina (AD), mientras mantiene la eficacia comparable en los pacientes. De esta forma es posible determinar de forma más precisa las mejores dosis de la combinación de rasagilina y pramipexol que está asociada con un efecto anti-Parkinson significativo y un buen perfil de seguridad.

- 25 Por consiguiente, según la presente invención, una combinación de dosis fija que contiene de 0,05 mg a 1,0 mg de pramipexol y de 0,05 mg a 1,0 mg de rasagilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde pramipexol está presente a una dosis menor que la dosis de rasagilina, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El término "Combinación de dosis fija" como se usa en esta memoria se refiere a una formulación de dosis única que comprende dos fármacos diferentes, en este caso rasagilina y pramipexol, a una relación precisa, a saber, en ciertas dosis fijas.

- 30 El término "dosis por debajo de la terapéutica" como se usa en esta memoria se refiere a una dosis que está por debajo de los niveles de dosis de monoterapia efectiva usados normalmente para tratar una enfermedad, o una dosis que actualmente no se usa típicamente para monoterapia efectiva, es decir, aproximadamente 1 mg/día en el caso tanto de pramipexol como de rasagilina.

- 35 En ciertas realizaciones, la relación molar de pramipexol a rasagilina se selecciona de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2. En particular, esta relación se selecciona de un grupo que consiste en 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, 1:2,0, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,3, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9 y 1:3,0.

En ciertas realizaciones, la combinación de dosis fija contiene entre 0,1 y 0,6 mg de pramipexol y entre 0,1 a 0,75 mg de rasagilina.

- 40 En ciertas realizaciones, la combinación de dosis fija puede contener 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,105, 0,11, 0,115, 0,12, 0,125, 0,13, 0,135, 0,14, 0,145, 0,15, 0,155, 0,16, 0,165, 0,17, 0,175, 0,18, 0,185, 0,19, 0,195, 0,2, 0,205, 0,21, 0,215, 0,22, 0,225, 0,23, 0,235, 0,24, 0,245, 0,25, 0,255, 0,26, 0,265, 0,27, 0,275, 0,28, 0,285, 0,29, 0,295, 0,3, 0,305, 0,31, 0,315, 0,32, 0,325, 0,33, 0,335, 0,34, 0,345, 0,35, 0,355, 0,36, 0,365, 0,37, 0,375, 0,38, 0,385, 0,39, 0,395, 0,4, 0,405, 0,41, 0,415, 0,42, 0,425, 0,43, 0,435, 0,44, 0,445, 0,45, 0,455, 0,46, 0,465, 0,47, 0,475, 0,48, 0,485, 0,49, 0,495, 0,5, 0,505, 0,51, 0,515, 0,52, 0,525, 0,53, 0,535, 0,54, 0,545, 0,55, 0,555, 0,56, 0,565, 0,57, 0,575, 0,58, 0,585, 0,59, 0,595, 0,6, 0,605, 0,61, 0,615, 0,62, 0,625, 0,63, 0,635, 0,64, 0,645, 0,65, 0,655, 0,66, 0,665, 0,67, 0,675, 0,68, 0,685, 0,69, 0,695, 0,7, 0,705, 0,71, 0,715, 0,72, 0,725, 0,73, 0,735, 0,74, 0,745, 0,75, 0,755, 0,76, 0,765, 0,77, 0,775, 0,78, 0,785, 0,79, 0,795, 0,8, 0,805, 0,81, 0,815, 0,82, 0,825, 0,83, 0,835, 0,84, 0,845, 0,85, 0,855, 0,86, 0,865, 0,87, 0,875, 0,88, 0,885, 0,89, 0,895, 0,9, 0,905, 0,91, 0,915, 0,92, 0,925, 0,93, 0,935, 0,94, 0,945, 0,95, 0,955, 0,96, 0,965, 0,97, 0,975, 0,98, 0,985, 0,99, 0,995 o 1 mg pramipexol; y 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,105, 0,11, 0,115, 0,12, 0,125, 0,13, 0,135, 0,14, 0,145, 0,15, 0,155, 0,16, 0,165, 0,17, 0,175, 0,18, 0,185, 0,19, 0,195, 0,2, 0,205, 0,21, 0,215, 0,22, 0,225, 0,23, 0,235, 0,24, 0,245, 0,25, 0,255, 0,26, 0,265, 0,27, 0,275, 0,28, 0,285, 0,29, 0,295, 0,3, 0,305, 0,31, 0,315, 0,32, 0,325, 0,33, 0,335, 0,34, 0,345, 0,35, 0,355, 0,36, 0,365, 0,37, 0,375, 0,38,

0,385, 0,39, 0,395, 0,4, 0,405, 0,41, 0,415, 0,42, 0,425, 0,43, 0,435, 0,44, 0,445, 0,45, 0,455, 0,46, 0,465, 0,47, 0,475, 0,48, 0,485, 0,49, 0,495, 0,5, 0,505, 0,51, 0,515, 0,52, 0,525, 0,53, 0,535, 0,54, 0,545, 0,55, 0,555, 0,56, 0,565, 0,57, 0,575, 0,58, 0,585, 0,59, 0,595, 0,6, 0,605, 0,61, 0,615, 0,62, 0,625, 0,63, 0,635, 0,64, 0,645, 0,65, 0,655, 0,66, 0,665, 0,67, 0,675, 0,68, 0,685, 0,69, 0,695, 0,7, 0,705, 0,71, 0,715, 0,72, 0,725, 0,73, 0,735, 0,74, 0,745, 0,75, 0,755, 0,76, 0,765, 0,77, 0,775, 0,78, 0,785, 0,79, 0,795, 0,8, 0,805, 0,81, 0,815, 0,82, 0,825, 0,83, 0,835, 0,84, 0,845, 0,85, 0,855, 0,86, 0,865, 0,87, 0,875, 0,88, 0,885, 0,89, 0,895, 0,9, 0,905, 0,91, 0,915, 0,92, 0,925, 0,93, 0,935, 0,94, 0,945, 0,95, 0,955, 0,96, 0,965, 0,97, 0,975, 0,98, 0,985, 0,99, 0,995 o 1 mg de rasagilina, con tal que la dosis de pramipexol sea menor que la dosis de rasagilina como se define anteriormente.

10 Con el propósito de la claridad, los parámetros numéricos enumerados en la presente memoria son aproximaciones que pueden variar dependiendo del resultado deseado. Por ejemplo, cada parámetro numérico puede construirse a la luz del número de dígitos significativos presentados y aplicando técnicas de redondeo normales.

Cualquier intervalo de dosis, intervalo de cantidad, intervalo de concentración, intervalo de porcentaje o intervalo de relación enumerado en esta memoria se va a entender que incluye dosis, concentraciones, porcentajes o relaciones de cualquier número entero en ese intervalo, a menos que se indique otra cosa.

15 En otras realizaciones, el pramipexol y la rasagilina se formulan para liberación extendida (LE). El término “liberación extendida” se usa en esta memoria de forma intercambiable con los términos “acción prolongada”, “acción de repetición”, “liberación controlada” y “liberación sostenida” y se refiere a la liberación de un agente activo a intervalos predeterminados o gradualmente, de una manera tal que hace al agente activo contenido disponible durante un periodo extenso de tiempo después de la ingestión.

20 En ciertas realizaciones, todo o casi todo el pramipexol y la rasagilina en la combinación de dosis fija se libera de forma gradual desde la formulación de liberación extendida durante un periodo de 24 horas.

25 La composición farmacéutica puede estar en forma de una matriz monolítica; un comprimido, preferiblemente un comprimido de bi- o multi-capa, comprimido de matriz, comprimido de desintegración, comprimido de disolución, o comprimido masticable; una cápsula o bolsita, preferiblemente llena con gránulos, granos, perlas o granulados; o un sistema de depósito basado en un polímero biodegradable tal como poli(D,L-lactida) (PLA), poliglicolida (PGA) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), y puede formularse para administración oral.

30 El agente activo puede mezclarse de forma adecuada con un aglutinante y/o un deslizante, en un sistema disolvente adecuado para preparar una suspensión uniforme y después aplicarse a granulados inertes para formar un recubrimiento fino. En el caso de la presente invención, la rasagilina y el pramipexol pueden disolverse en disolventes separados y pulverizarse de forma separada en diferentes granulados para formar granulados cargados con rasagilina y granulados cargados con pramipexol; o cada disolución separada puede pulverizarse en los mismos granulados para formar granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol. De forma alternativa, la rasagilina y el pramipexol pueden disolverse en un disolvente común para formar una disolución uniforme común, o las disoluciones separadas pueden mezclarse para formar una disolución uniforme común, y la disolución uniforme común puede pulverizarse en granulados para formar granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol.

35 En la siguiente etapa, que es opcional, los granulados cargados con rasagilina, los granulados cargados con pramipexol o los granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol, están cubiertos con una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección, después de la cual los granulados se recubren con una capa de recubrimiento de liberación extendida que permite una liberación extendida de la rasagilina y pramipexol obteniendo así dicha formulación de liberación extendida. Los granulados recubiertos pueden entonces mezclarse con un excipiente adecuado, y finalmente la formulación de liberación extendida se llena en cápsulas o se comprime en comprimidos, en donde dichas cápsulas o comprimidos comprenden una relación deseada de granulados cargados con rasagilina y granulados cargados con pramipexol; o dichas cápsulas o comprimidos comprenden granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol.

40 La relación deseada, como se define en esta memoria anteriormente, puede obtenerse usando cualquier método que proporcionará el resultado deseado, tal como pesado, medida del volumen de, o conteo, de los granulados cargados con rasagilina y los granulados cargados con pramipexol de forma separada y llenando la cápsula, o comprimiendo el comprimido, con el peso, volumen o número deseado de cada granulado cargado con agente activo. Preferiblemente, los granulados se pesan de forma separada y se llenan a la relación deseada en cápsulas o se comprimen en comprimidos, o se mezclan juntos a una relación pre-determinada y la mezcla se pesa en la cápsula. En el caso de granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol, la relación se determina en la etapa de recubrimiento de granulados inertes, en que una disolución con la relación deseada de los dos agentes se pulveriza en los granulados inertes, o dos disoluciones separadas se pulverizan en capas en los granulados inertes, a la relación deseada.

45 Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende granulados de liberación extendida que comprenden (i) un núcleo de granulado inerte; (ii) una capa de fármaco que recubre dicho núcleo del granulado, comprendiendo dicha capa de fármaco un agente activo que comprende

5 rasagilina, pramipexol o ambos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente mezclados de forma adecuada con un aglutinante y/o un polímero formador de película, y además mezclado opcionalmente con un deslizante; (iii) opcionalmente una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección que recubre dicha capa de fármaco; y (iv) una capa de recubrimiento de liberación extendida que recubre dicha capa por debajo del recubrimiento, si está presente, o dicha capa de fármaco.

10 El granulado de LE de la presente invención, puede comprender opcionalmente una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección que recubre dicha capa de fármaco. El papel de esta capa por debajo del recubrimiento es aislar la capa de material activo del recubrimiento de LE externo y protegerla de posibles interacciones con el agente activo que podría afectar su estabilidad y llevar a la formación de productos de degradación del ingrediente farmacéutico activo (IFA). En ciertas realizaciones, la capa por debajo del recubrimiento comprende un polímero formador de película y opcionalmente un deslizante.

El granulado de LE de la presente invención comprende una capa de recubrimiento de LE externa, también denominada en esta memoria "una capa funcional", que recubre o bien la capa por debajo del recubrimiento, si está presente, o la capa de fármaco.

15 En ciertas realizaciones, la capa de recubrimiento de LE comprende al menos un polímero independiente del pH, es decir, un polímero que se hincha con agua/insoluble en agua/hidrófobo, y opcionalmente un agente formador de poros, en donde el granulado de liberación extendida tiene una característica de liberación in vitro independiente del pH. En otras realizaciones, la capa funcional comprende un polímero independiente del pH, un polímero modulador de liberación hidrófilo que actúa como un agente formador de poros, y opcionalmente un plastificador hidrófobo o hidrófilo y/o un deslizante. En ciertas realizaciones adicionales, la capa de recubrimiento de LE comprende una mezcla de un polímero de recubrimiento entérico dependiente del pH y un polímero independiente del pH, en donde el granulado de liberación extendida tiene una característica de liberación in vitro de orden cercano a cero tanto a pH ácido como fisiológico, es decir, a valores de pH de hasta 7,4.

25 Los aglutinantes para uso farmacéutico son sustancias hidrófilas, tales como azúcares y polímeros de origen natural y sintético, usados en la fabricación de formas de dosificación sólidas debido a sus propiedades adhesivas y cohesivas. El papel de los aglutinantes es ayudar en el aumento de tamaño añadiendo cohesividad a los polvos, proporcionando así gránulos y comprimidos con la necesaria fortaleza de unión. Aunque los aglutinantes mejoran la apariencia, dureza y capacidad de desmenuzados de estos preparados, no está previsto que influyan en las velocidades de disgregación o disolución de las sustancias activas. Los aglutinantes de origen natural, que se han usado de forma habitual en el pasado, incluyen goma arábiga, gelatina, almidón y almidón hidrolizado. Esas sustancias se han sustituido por aglutinantes de origen sintético, los más importantes de los cuales son povidona y varios derivados de celulosa. Ejemplos de aglutinantes que pueden mezclarse con el agente activo en el recubrimiento de la capa de fármaco del granulado de LE de la invención incluyen una polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de 0,5% a 20%, preferiblemente de 0,5% a 10%, en peso del granulado entero.

40 El término "polímero formador de película" como se usa en esta memoria se refiere a polímeros capaces de endurecimiento hasta películas coherentes. Además, la propiedad física de estos polímeros que es esencial para el recubrimiento es la capacidad de formar películas o cierta adhesividad al material a recubrir. Ejemplos de polímeros formadores de película incluyen PVP, HPMC, HPC, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos. El polímero formador de película cuando está comprendido en la capa de fármaco puede estar presente en una cantidad de hasta 90% en peso de toda la capa de fármaco, preferiblemente de 0,5% a 20% en peso del granulado entero. La cantidad de polímero formador de película en la capa por debajo del recubrimiento puede ser de hasta 100% en peso de toda la capa por debajo del recubrimiento, preferiblemente de 0,5% a 10% en peso del granulado entero.

50 Los deslizantes se añaden típicamente a composiciones farmacéuticas para mejorar la capacidad de flujo de los granulados y polvos reduciendo la fricción y la carga superficial. Además, se usan como agentes anti-pegajosidad durante el proceso de recubrimiento. Deslizantes particulares tales como talco y monoestearato de glicerilo se usan normalmente en las formulaciones de recubrimiento como agentes anti-pegajosidad, que reducen la tendencia a la pegajosidad a menores temperaturas de producto. Otros deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal proporcionan características de flujo deseables que se explotan para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos en un número de procesos tales como formación de comprimidos y encapsulado, debido a su pequeño tamaño de partícula y gran área superficial específica. Ejemplos de deslizantes incluyen talco, particularmente talco extrafino, dióxido de silicio coloidal, monoestearato de glicerilo y combinaciones de los mismos.

55 Los deslizantes, cuando están comprendidos en la capa de fármaco, pueden estar presentes en una cantidad de hasta 30% en peso de la capa de fármaco entera, preferiblemente de 0,5% a 5% en peso del granulado entero. La cantidad de deslizante cuando está comprendido en la capa por debajo del recubrimiento puede ser hasta 10% en peso de la capa por debajo del recubrimiento entera, preferiblemente de 0,5% a 5% en peso del granulado entero.

Ejemplos de polímero independientes del pH que pueden estar comprendidos en el granulado de LE de la invención

5 incluyen etilcelulosa, Surelease®, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico tales como Eudragit® RL (un copolímero de cloruro de etilacrilato, metilmetacrilato y trimetilamonioetilmetacrilato, 1:2:0,2), Eudragit® RS (un copolímero de cloruro de etilacrilato, metilmetacrilato y trimetilamonioetilmetacrilato, 1:2:0,1), Eudragit® NE (un copolímero de etilacrilato y metilmetacrilato, 2:1) y combinaciones de los mismos. El polímero independiente de pH puede estar presente en una cantidad de 10% a 50%, preferiblemente de 10% a 30% en peso del granulado entero.

10 Ejemplos de polímeros de recubrimiento entérico dependientes de pH que puede estar comprendidos en granulado de LE de la invención incluyen Eudragit® S (poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato), 1:2), Eudragit® L 55 (poli(ácido metacrílico, etilacrilato), 1:1), Kollicoat® (copolímero de injerto de poli(alcohol de vinilo)-polietilenglicol, 1:1), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), alginatos, carboximetilcelulosa y combinaciones de los mismos. El polímero de recubrimiento entérico dependiente de pH puede estar presente en una cantidad de 10% a 50%, preferiblemente de 10% a 30% en peso del granulado entero.

15 El término “agente formador de poro” como se usa en esta memoria se refiere a una sustancia que se disuelve en el medio corporal, formando así poros abiertos en la matriz que aumentan la velocidad de difusión del agente activo a través de la capa de recubrimiento. El tamaño de los poros formados pueden, en algún grado, controlarse por el tamaño del material particulado sólido que se usa. Para la uniformidad de los poros, el material particulado puede cribarse a través de cribas de malla sucesivamente más fina para producir un intervalo deseado de tamaños de partícula. El agente formador de poros que puede estar comprendido en los granulados de LE de la invención es una sustancia o bien inorgánica u orgánica, que incluye, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), HPMC, HPC, metilcelulosa, 1,2-propilenglicol, lactosa, sacarosa, talco, particularmente talco extrafino, y combinaciones de los mismos. El agente formador de poros puede estar presente en una cantidad de 0,1% a 20%, preferiblemente de 0,1% a 10% en peso del granulado entero.

20 El término “polímero modulador de liberación hidrófilo” como se usa en esta memoria se refiere a un polímero que es soluble en agua y controla la liberación del agente activo. Sin embargo, en ciertas realizaciones, el polímero modulador de liberación hidrófilo comprendido en la capa de recubrimiento de LE del granulado de LE de la invención actúa, de hecho, como un agente formador de poros. Ejemplos de polímeros moduladores de liberación hidrófilos incluyen PVP, PEG, HPMC, HPC y combinaciones de los mismos. El polímero modulador de liberación hidrófilo puede estar presente en una cantidad de 0,1% a 20%, preferiblemente de 0,1% a 10% en peso del granulado entero.

25 El término “plastificador” como se usa en esta memoria incluye cualquier compuesto o combinación de compuestos capaz de plastificar o ablandar un polímero usado en el granulado de LE de la presente invención. Durante la fabricación de la capa de recubrimiento de LE, el plastificador puede disminuir la temperatura de fusión o temperatura de transición al cristal (temperatura del punto de ablandamiento) del polímero o combinación de polímeros usados; puede ampliar el peso molecular promedio de dicho polímero o combinación de polímeros, y puede reducir adicionalmente la viscosidad de dicho polímero o combinación de polímeros para el conveniente procesamiento de la disolución de recubrimiento. Ejemplos de plastificadores incluyen sebacato de dibutilo; ftalato de dibutilo; ésteres de citrato, tales como citrato de trietilo, y triacetina; propilenglicol; poli(óxidos de alquileo) de bajo peso molecular, tal como PEG, poli(propilenglicoles), y poli(etilen/propilenglicoles); y combinaciones de los mismos. Los plastificadores pueden estar presentes en una cantidad de 0,1% a 20%, preferiblemente de 0,1% a 10% en peso del granulado entero.

30 El granulado de LE de la presente invención puede comprender más ingredientes inactivos tales como agente de presión osmótica/tonicidad. Dichos agentes se usan normalmente para la disgregación controlada con el tiempo cuando se necesita una distribución de fármaco pulsátil. Ejemplos de excipientes osmóticos/de tonicidad adecuados que pueden usarse en la preparación del granulado de LE incluyen cloruro sódico y manitol. El agente osmótico/de tonicidad cuando está comprendido en el granulado de LE puede estar presente en una cantidad de hasta 20%, preferiblemente de 0,5% a 10% en peso del granulado entero.

35 En la realización particular ejemplificada en esta memoria, los granulados de LE ejemplificados en esta memoria comprenden un núcleo de granulado inerte; una capa de fármaco que comprende el agente activo mezclado con PVP como un polímero formador de película/aglutinante y con talco extrafino como un deslizante; y una capa de recubrimiento de LE que comprende etilcelulosa como un polímero independiente de pH, y PEG como un agente formador de poros, en donde la cantidad de dicho polímero formador de película/aglutinante es hasta 90% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,5% a 20% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho deslizante es hasta 30% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho polímero independiente de pH es de 50% a 90% en peso de la capa de recubrimiento de LE entero, o de 10% a 30% en peso del granulado entero; y la cantidad de dicho agente formador de poros es de 1% a 20% en peso de la capa de recubrimiento de LE entero, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero.

40 En otras realizaciones particulares ejemplificadas en esta memoria, el granulado de LE de la presente invención comprende un núcleo de granulado inerte; una capa de fármaco que comprende dicho agente activo mezclado con PVP como un polímero formador de película/aglutinante y con talco extrafino como un deslizante; una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección que comprende PVP como un polímero formador de película; y una capa de recubrimiento de LE que comprende etilcelulosa como un polímero independiente de pH, PEG como un

5 agente formador de poros y talco extrafino como un deslizante, en donde la cantidad de dicho polímero formador de película/aglutinante en dicha capa de fármaco es hasta 90% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,5% a 20% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho deslizante en dicha capa de fármaco es hasta 30% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho polímero formador de película en dicha capa por debajo del recubrimiento es hasta 100% en peso de la capa por debajo del recubrimiento entera, o de 0,5% a 20% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho polímero independiente de pH es de 50% a 90% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera o de 10% a 30% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho agente formador de poros es de 1% a 20% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; y la cantidad de dicho deslizante en dicha capa de recubrimiento de LE es de 0,1% a 20% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero.

15 En ciertas realizaciones, los granulados de liberación extendida se mezclan con uno o más excipientes adecuados y o bien se llenan en una cápsula o se comprimen en un comprimido, en donde dicha cápsula o comprimido comprende granulados de liberación extendida que comprenden granulados de liberación extendida que comprenden rasagilina y granulados de liberación extendida que comprenden pramipexol, o granulados de liberación extendida que comprenden tanto rasagilina como pramipexol.

La preparación de dichas cápsulas o comprimidos puede llevarse a cabo usando cualquier tecnología adecuada conocida en la técnica.

20 Ejemplos de excipientes adecuados, que pueden usarse en la preparación de la composición farmacéutica oral incluyen dióxidos de silicio, además de otros deslizantes conocidos en la técnica como se define anteriormente.

25 Los materiales de relleno de comprimidos rellenan el tamaño de un comprimido o cápsula, haciéndolo práctico para producirlo y conveniente para que el consumidor lo use. Aumentando el volumen de masa, los materiales de relleno hacen posible que el producto final tenga el volumen apropiado para el manejo del paciente. Un buen material de relleno debe ser inerte, compatible con los demás componentes de la formulación, no higroscópico, relativamente barato, compactable y preferiblemente insípido o de sabor agradable. La celulosa de planta (material de relleno de planta puro) es un material de relleno popular en los comprimidos o cápsulas duras de gelatina. El fosfato de calcio dibásico es otro popular material de relleno de comprimidos. Puede usarse una variedad de grasas y aceites vegetales en cápsulas blandas de gelatina. Los materiales de relleno de comprimidos incluyen, por ejemplo, lactosa, manitol/Parteck®, sorbitol, almidón y combinaciones de los mismos.

30 El disgregante se expande y disuelve cuando la humedad provoca que el comprimido se rompa en el tracto digestivo, liberando los ingredientes activos para la absorción. Los tipos de disgregantes incluyen facilitadores de absorción de agua y promotores de la ruptura del comprimido. Aseguran que cuando el comprimido está en contacto con el agua, rompe rápidamente en fragmentos más pequeños, facilitando la disolución. Ejemplos de disgregantes incluyen polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilcelulosa de sodio/calcio (CMC), hidroxipropilcelulosa croscarmelosa sódica con baja sustitución, bicarbonato sódico, almidón, glicolato de almidón sódico y combinaciones de los mismos.

40 Los lubricantes se añaden en pequeñas cantidades a las formulaciones de comprimido y cápsula para mejorar ciertas características de procesado. Más particular, estos agentes evitan que los ingredientes se aglutinen y se peguen a los troqueles de comprimidos o máquina de relleno de cápsulas. Los lubricantes también aseguran que la formación y la expulsión de comprimidos puedan darse con baja fricción entre el sólido y la pared del troquel. Ejemplos de lubricantes incluyen behenato de glicerilo, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, estearato de calcio y combinaciones de los mismos.

45 Los términos “tratar”, “tratamiento” y “proporcionar un importante efecto terapéutico” se usan de forma intercambiable en esta memoria y se refieren a parar, ralentizar, reducir el grado de o minimizar el proceso neurodegenerativo en las neuronas nigroestriadas (terapia neuroprotectora), eliminar o reducir el desequilibrio bioquímico, aumentar la síntesis de dopamina, estimular la actividad de los receptores de dopamina y liberación de dopamina desde el espacio presináptico, y/o inhibir la reabsorción de dopamina mediante receptores presinápticos y el catabolismo de dopamina. Los términos pueden referirse también a mejorar o ralentizar el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson tales como temblor, movimiento ralentizado (bradiquinesia), Síndrome de la Pierna Inquieta, músculos rígidos, postura y equilibrio defectuosos, pérdida de movimientos automáticos, cambios en el habla, disminución del sueño y/o disminución de la calidad de vida (CDV), eliminar o reducir los síntomas físicos, cognitivos o mentales de la enfermedad de Parkinson e incluso posiblemente ralentizar o frenar el progreso de la demencia.

55 La mejora, reducción o ralentización del empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson puede medirse evaluando uno o más parámetros aceptados antes y durante el término del tratamiento, tal como la valoración de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson Unificada (UPDRS), la actividad de la UPDRS de la vida diaria (ADL) y las sub-valoraciones motoras, Beck Depression Inventory® - II (BDI-II), los síntomas de la Escala de Evaluación del Síndrome de la Pierna Inquieta (IRLS), el Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson 39 (PDQ39), Impresión clínica global (ICG).

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una formulación de liberación extendida de una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprendiendo dicho método las etapas de: (i) disolver un agente activo que comprende pramipexol, rasagilina o ambos, opcionalmente mezclados de forma adecuada con un aglutinante y/o un deslizante, en un sistema disolvente adecuado para preparar una suspensión uniforme; (ii) aplicar un recubrimiento de la suspensión obtenida en (i) a los granulados inertes tales como perlas de azúcar y almidón inertes; (iii) recubrir opcionalmente los granulados cargados con rasagilina, granulados cargados con pramipexol o granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol obtenidos en (ii) con una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección; (iv) recubrir los granulados obtenidos en (ii) o (iii) con una capa de recubrimiento de liberación extendida que permite una liberación extendida de dicha rasagilina y pramipexol obteniendo así dicha formulación de liberación extendida; (v) mezclar opcionalmente los granulados recubiertos obtenidos en (iv) con un excipiente adecuado; y (vi) llenar dicha formulación de liberación extendida en cápsulas o comprimir dicha formulación de liberación extendida en comprimidos, en donde dichas cápsulas o comprimidos comprenden una relación de granulados cargados con rasagilina y granulados cargados con pramipexol seleccionados de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2; o dichas cápsulas o comprimidos comprenden granulados cargados tanto con rasagilina como con pramipexol en una relación seleccionada de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2, obteniendo así una formulación de liberación extendida de una combinación de dosis fija de rasagilina y pramipexol.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

20 Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación y perfil de disolución del producto de combinación.

Cada componente se formuló de forma separada (Tablas 1 y 2) y las perlas se encapsularon en los respectivos pesos para dar una dosis de 0,6 mg de pramipexol y 0,75 mg de rasagilina.

Método analítico – Ensayo de disolución para el producto de combinación.

25 El método evalúa el perfil de disolución para los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) pramipexol (PPX) y rasagilina (RAS) en granulados recubiertos formulados para liberación extendida (LE), empaquetados en cápsulas, usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para el análisis cuantitativo.

El contenido de una muestra de una cápsula o una dosis de perlas (granulados), se colocó en una cesta, que rota dentro de un recipiente que contiene un medio, bajo velocidad y temperatura específica constante.

30 Tabla 1. Granulados recubiertos de LE de mesilato de rasagilina con recubrimiento por debajo

Ingredientes	Mg/cápsula (22% de LE)
Núcleos – granulados recubiertos con capas de fármaco	
Etanol 96%	-
Agua destilada	-
Mesilato de rasagilina	1,17
PVP K25	6,27
Talco extrafino	0,78
Esferas de azúcar de 600-710 µm	70,20
Peso total del núcleo	78,42
Núcleos – granulados con recubrimiento por debajo	
Agua destilada	-
Etanol 96%	-
PVP K25	2,36
Peso total del núcleo con cobertura por debajo	80,78
Recubrimiento funcional (recubrimiento de LE)	

Acetona	-
Etanol 96%	-
Agua destilada	-
Ethocel 45 cps	15,99
PEG 3000	0,89
Talco extrafino	0,89
Peso total de granulados de LE	98,55
Mezcla seca	
Dióxido de silicio coloidal	0,09
Total	98,64

5 La muestra se disolvió en la disolución de medio en el tiempo en una velocidad que reflejó el perfil de liberación de la formulación, por consiguiente la disolución contiene diferentes concentraciones de IFA a diferentes puntos temporales. Las muestras se tomaron automáticamente o manualmente a puntos temporales específicos en el intervalo temporal específico, se filtraron a través de un filtro Sun Sri de PE de 20 µm, núm. de cat. 400111, y se cuantificaron frente a disoluciones patrón de referencia.

Las condiciones usadas para el experimento descrito en la Tabla 3 fueron:

- Aparato: 1 (cestas)
- 10 • Medio: simulado de fluido intestinal (SFI), un tampón que emula las condiciones intestinales
- Velocidad: 100 rpm
- Temperatura: 37°C±0,5°C
- 15 La cantidad de RAS y PPX disuelta se determinó usando HPLC.

Tabla 2. Granulados recubiertos de LE de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol con recubrimiento por debajo

Ingredientes	Mg/cápsula (18% de LE)
Núcleos – granulados recubiertos con capas de fármaco	
Etanol 96%	-
Agua destilada	-
Monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol	0,60
PVP K25	16,54
Talco extrafino	1,90
Esferas de azúcar de 600-710 µm	104,76
Peso total del núcleo	123,80
Núcleos – granulados con recubrimiento por debajo	
Agua destilada	-
Etanol 96%	-
PVP K25	3,71
Peso total del núcleo con recubrimiento por debajo	127,51

Recubrimiento funcional (recubrimiento de LE)	
Acetona	-
Etanol 96%	-
Agua destilada	-
Ethocel 45 cps	20,65
PEG 3000	1,15
Talco extrafino	1,15
Peso total de granulados de LE	150,46
Mezcla seca	
Dióxido de silicio coloidal	0,14
Total	150,60

Resultados del método analítico – Ensayo de disolución para la cápsula de producto de combinación

Tabla 3. Perfil de disolución de la cápsula de producto de combinación (véase la Fig. 1 para la representación gráfica)

Tiempo (h)	% disuelto de mesilato de rasagilina	% disuelto de monohidrato de dihidrocloruro de pramipexol
0	0	0
1	1,5	2,3
2	16,5	27,1
4	42,0	54,1
6	55,8	68,0
8	65,1	78,3
10	71,7	84,9
12	75,5	88,8
16	81,5	94,6
20	84,4	96,6
24	87,6	98,5

5

Ejemplo 2: Estudio in vivo de fármacos en el modelo MPTP de enfermedad de Parkinson

Material y métodos

Modelos. Se necesitan modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson (EP) para conseguir conocimientos de los posibles mecanismos patológicos de la enfermedad. Además de esta función, son esenciales en el desarrollo y ensayo de nuevas estrategias terapéuticas, o bien farmacológicas o de otro tipo.

10

Modelo del ratones MPTP. Una parte significativa de los datos bioquímicos procedentes de estudios de autopsias cerebrales humanas y aquellos procedentes de modelos animales apuntan a un proceso en desarrollo de estrés oxidativo en la sustancia negra que podría iniciar la neurodegeneración dopaminérgica. No se sabe si el estrés oxidativo es un suceso primario o secundario. Sin embargo, el estrés oxidativo, cuando se induce por la neurotoxina MPTP (N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), se ha usado en modelos animales para investigar el proceso de la neurodegeneración con el intento de desarrollar fármacos neuroprotectores antioxidantes.

15

Tabla 4: Distribución de grupos

Grupo (6-10 ratones en cada grupo)	Tratamientos (diarios)
1M	Solución salina inicial + solución salina
2M	40 mg/kg de MPTP – HCL + solución salina
3M	40 mg/kg de MPTP – HCL + dosis de rasagilina de 0,15 mg/kg
4M	40 mg/kg de MPTP – HCL + dosis de pramipexol de 0,12 mg/kg
5M	40 mg/kg de MPTP –HCL + dosis de pramipexol de 0,1 mg/kg
6M	40 mg/kg de MPTP – HCL + dosis de pramipexol de 0,075 mg/kg
7M	40 mg/kg de MPTP – HCL + dosis de rasagilina de 0,15 mg/kg + dosis de pramipexol de 0,12 mg/kg
8M	40 mg/kg de MPTP – HCL + dosis de rasagilina de 0,15 mg/kg + dosis de pramipexol de 0,1 mg/kg p
9M	40 mg/kg de MPTP – HCL + dosis de rasagilina de 0,15 mg/kg + dosis de pramipexol de 0,075 mg/kg p

5 La neurotoxina MPTP se convierte en el cerebro en la molécula cargada de forma positiva MPP+ (1-metil-4-fenilpiridinio) mediante la enzima MAO-B, provocando parkinsonismo en primates matando ciertas neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra. Actúa interfiriendo con la fosforilación oxidativa en la mitocondria, provocando el agotamiento del ATP y la muerte celular. También inhibe la síntesis de catecolaminas, reduce los niveles de dopamina y norepinefrina cardiaca, e inactiva la tirosina hidroxilasa.

10 Procedimiento experimental: Se usan ratones C57B1/6 machos que pesan 20 +/- 1 g (6-10 ratones por grupo). El MPTP se administra mediante inyección intraperitoneal (IP) a una dosis de 40 mg/kg por día durante 5 días. Los controles son ratones no tratados inicialmente inyectados con solución salina, y ratones tratados con MPTP inyectados con solución salina (sin tratamiento de fármaco). Los fármacos, rasagilina (0,15 mg/kg) y pramipexol (3 dosis diferentes de 0,12, 0,1 y 0,075 mg/kg), se dan solas o en 3 combinaciones de dosis fija de rasagilina y pramipexol. Las combinaciones de dosis fija están compuestas por rasagilina a una dosis constante de 0,15 mg/kg y pramipexol a 3 dosis diferentes como se indica anteriormente. Ambos fármacos se disuelven juntos en solución salina desde sus disoluciones madre para dar la dosis de combinación deseada final. La aplicación de los fármacos se hace de forma diaria por inyección intraperitoneal (IP) 30 minutos antes de la administración de MPTP. El tratamiento con fármaco se prolonga durante 12 días. El efecto de los tratamientos se evalúa mediante la medición de dopamina y sus metabolitos (ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico) en el cuerpo estriado izquierdo y derecho juntos tomados de los ratones al final del experimento.

20 El estudio incluyó 9 grupos de 6-10 ratones cada uno. Los ratones se trataron con MPTP para inducir el modelo de Parkinson, y se trataron con combinaciones con dosis constante de rasagilina y dosis variables de pramipexol. Los controles son ratones no tratados anteriormente inyectados con solución salina, y ratones tratados con MPTP inyectados con solución salina (sin tratamiento de fármaco). Los grupos se tratan según la Tabla 4 anterior. El calendario de pruebas se muestra en la Tabla 5.

25 Tabla 5: Calendario de pruebas – Primer día de dosificación 0

Días del estudio de ensayo	Dosificación (compuestos de ensayo)												12	
	Dosificación (MPTP)													Final del estudio
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
MPTP	v	v	v	v	V									
Puntos del ensayo	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	

Preparación de la muestra para el análisis de HPLC de dopamina y metabolitos

Las muestras de tejido estriado se homogeneizan en hielo en 500 μ l de tampón de homogeneización (ácido perclórico 0,1M, EDTA al 0,02% y ETOH al 1%) usando el kit de homogeneización OMNI Tip de OMNI International (velocidad intermedia, 3X 10 segundos con intervalos de 5 segundos). Los homogeneizados se someten a ultrasonidos durante 5 minutos después se centrifugan a 15.000 rpm a 4°C durante 15 min. Los sobrenadantes se transfieren a tubos nuevos y el contenido de dopamina se analiza por HPLC.

Los resultados de este experimento se presentan en la Figura 2. Los niveles de dopamina en el cerebro de ratones no tratados anteriormente se normalizaron al 100%, mientras que los niveles de dopamina de los ratones MPTP-EP tratados con solución salina se normalizaron al 0%. El gráfico refleja el efecto de los diferentes tratamientos en los niveles de dopamina en comparación con la solución salina. Se ve claramente que el FDC es altamente sinérgico, donde el efecto de la rasagilina y las tres dosis de pramipexol cuando se dan como monoterapias, es muy bajo, mientras que la combinación que contiene las mismas dosis es altamente efectiva, y de forma notable, extraordinariamente más efectiva que la suma del efecto de ambos componentes. El efecto de la combinación es dependiente de la dosis, con la eficacia aumentando en correlación con el aumento en la dosis de pramipexol, sin embargo, la respuesta a la dosis es extraordinariamente más significativa que la respuesta a la dosis en el efecto de las dosis en aumento de pramipexol cuando se dan solas. Esto implica que la adición de rasagilina es mucho más que un simple efecto aditivo y sugiere un fuerte efecto sinérgico de la combinación en las condiciones presentadas.

Por consiguiente, el estudio de ratones muestra claramente, que cuando los fármacos en el producto de combinación de la presente invención se administran como combinación de dosis fija, en dosis que tienen efecto muy bajo o ninguno como monoterapias, dan un efecto terapéutico que es mayor que la suma de sus efectos individuales, indicando que este efecto sinérgico, surge probablemente a partir de sus mecanismos biológicos complementarios. Esto sugiere que si empleamos, en un ensayo humano, dosis que son sub-terapéuticas, o menores que las empleadas normalmente como monoterapias efectivas, veremos también un efecto significativo, como puede anticiparse por los resultados en el estudio con ratones.

Ejemplo 3: Fase I de estudio farmacocinético en voluntarios sanos

Pharma Two B realizó un estudio cruzado de 4 brazos en adultos voluntarios sanos en ayunas comparando una única dosis de rasagilina de liberación inmediata comercializada (Azilect, 1 mg), pramipexol de liberación extendida comercializada (Mirapex ER, 0,75 mg), ambos fármacos comercializados tomados juntos, y el producto de combinación de liberación extendida registrado por Pharma Two B que contenía dosis de rasagilina (1 mg) y pramipexol (0,75 mg) estas iguales a los productos de monoterapia disponibles comercialmente.

Co-administración de monoterapias. La evaluación de las concentraciones en plasma de pramipexol no mostró un efecto estadísticamente significativo de la administración simultánea de rasagilina en las farmacocinéticas del pramipexol. La co-administración de Mirapex ER y Azilect dio por resultado solo una disminución del 4% en la C_{max} de pramipexol y un aumento del 3% en AUC_{inf} . De forma similar, no se observó un efecto estadísticamente significativo de la administración simultánea de pramipexol en las farmacocinéticas de la rasagilina. La C_{max} y AUC_{inf} de la rasagilina aumentaron un 3% y 4% respectivamente cuando se co-administró con Mirapex ER (Tabla 6).

Co-administración de monoterapias frente al producto de combinación. El producto de liberación extendida registrado (FDC) dio un perfil farmacocinético ligeramente diferente (estadísticamente insignificante) para el componente de pramipexol que se observó cuando se coadministró Mirapex ER con Azilect (C_{max} se disminuyó en 15% y AUC_{inf} se aumentó en 10% (Tabla 6 y Figs. 3A-B)).

Tabla 6. Farmacocinéticas de pramipexol y rasagilina

Tratamiento	C_{max} media (pg/mL)	AUC_t medio (pg·h/mL)	AUC_{inf} medio (pg·h/mL)	T_{max} medio (h)
Pramipexol				
Mirapex ER	573,8	13427,5	15889,4	11,7
Mirapex ER + Azilect	550,6	12671,1	16285,3	11,2
Producto de combinación de Pharma 2B	469,6	10937,7	17910,7	13,4
Rasagilina				
Azilect	4808,1	3475,2	3533,4	0,5
Azilect + Mirapex ER	4928,5	3648,1	3678,5	0,6
Producto de combinación de Pharma 2B	275,9	2244,9	2774,8	3,4

5 El perfil farmacocinético del componente de rasagilina del producto de combinación reflejó las diferencias en la formulación (liberación extendida frente a liberación inmediata) usada en los demás brazos del estudio. La C_{max} de la rasagilina del producto de combinación fue aproximadamente 95% menor mientras que AUC_{inf} fue 22% menor que el de Azilect cuando se coadministró con Mirapex ER.

10 Tomado junto, este estudio muestra que la co-administración de pramipexol y rasagilina no tiene efecto en los perfiles farmacológicos de los dos fármacos y que la formulación del producto de combinación distribuye pramipexol de forma similar a Mirapex ER. Además, la formulación del producto de combinación da una liberación extendida de rasagilina sin impactar de forma significativa la exposición total al fármaco. Además, estos datos sugieren un prometedor perfil de seguridad de la combinación de fármacos.

Ejemplo 4. Fase IIB del ensayo clínico para la evaluación del producto de combinación de dosis fija del solicitante

El solicitante pretende mostrar que su producto de combinación registrado tiene beneficios y se tolera bien con un buen perfil de seguridad en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana.

15 Esto se hace utilizando un estudio de intervalo de dosis que compara 3 dosis del producto de combinación de Pharma 2b con placebo para estudiar la seguridad, capacidad de tolerancia y eficacia de esta terapia y para identificar la mejor combinación de dosis bajas que llevará a la mayor eficacia clínica simultáneamente con efectos secundarios reducidos.

20 El objetivo principal es la evaluación de la eficacia, seguridad y capacidad de tolerancia de 3 dosis diferentes del producto de combinación y el objetivo secundario es la evaluación del efecto del producto de combinación en el sueño, humor y calidad de vida (CDV).

25 Plan del estudio. El estudio del solicitante es un estudio de intervalo de dosis, multi-centro, de grupos paralelos, controlado por placebo, doble ciego, aleatorio, de fase IIB, con 3 dosis de combinación. Cada dosis de componente se usa a una menor dosis que la que se usa normalmente en la gestión de pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas tempranas. La población del estudio incluye 200 pacientes voluntarios con enfermedad de Parkinson en etapas tempranas (diagnóstico de enfermedad de Parkinson congruente con los Criterios de Diagnóstico Clínico del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson de RU y la etapa de Hoehn y Yahr modificada <3), que se reclutan de la comunidad y los hospitales universitarios en EE.UU. e Israel en un total de 45 sitios, entre ellos aproximadamente 40 sitios en EE.UU. y 5 en Israel.

30 Los pacientes voluntarios se asignan aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento (50 sujetos por grupo): y reciben una de tres dosis diferentes del producto de combinación, donde las dosis de rasagilina variarán entre 0,1 mg a 0,75 mg y la dosis de pramipexol variará de 0,1 a 0,6 mg, o un placebo correspondiente.

Todos los tratamientos se toman de forma oral una vez al día por la mañana antes de desayunar, a aproximadamente el mismo momento cada día.

35 El estudio se divide en 3 fases; fase de cribado (máximo de 4 semanas), fase de tratamiento y mantenimiento (12 semanas) y fase de seguridad adicional (2 semanas).

40 Se miden los siguientes resultados: eficacia en que el punto final principal es el cambio desde la base a la visita final (semana 12) en la puntuación de la Escala de Valoración de Enfermedad de Parkinson Unificada (UPDRS) total (definido como la suma de las partes II – actividad de la vida diaria y III – evaluación motora, puntuaciones entre 0 a 160). Los puntos finales secundarios incluirán el cambio desde la base a las 12 semanas en la actividad UPDRS de la vida diaria (AVD) y sub-puntuaciones motoras, Beck Depression Inventory® - II (BDI-II), Cuestionario de Enfermedad de Parkinson 39 (PDQ39), e Impresión clínica global (ICG) del sujeto y el investigador. La seguridad se evaluará mediante la presentación de sucesos adversos (frecuencia e incidencia) y las evaluaciones de escala del sueño, somnolencia durante el día, depresión, riesgos suicidas, comportamientos del control del impulso. La capacidad de tolerancia se evaluará mediante el porcentaje de sujetos que completan el ensayo en la asignación del tratamiento. Durante el ensayo de 12 semanas las valoraciones de UPDRS y las evaluaciones de seguridad clínica se harán cada 2-4 semanas. El análisis principal de la eficacia comparará los grupos de dosis activas con el placebo usando un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR).

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina, en donde la combinación de dosis fija contiene de 0,05 mg a 1,0 mg de pramipexol y de 0,05 mg a 1,0 mg de rasagilina, y la dosis de pramipexol es menor que la dosis de rasagilina.
2. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, en donde la relación molar de pramipexol a rasagilina se selecciona de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2.
3. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1 o 2, en donde la combinación de dosis fija contiene de 0,1 mg a 0,6 mg de pramipexol y de 0,1 mg a 0,75 mg de rasagilina.
- 10 4. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dichos pramipexol y rasagilina se formulan para liberación extendida.
- 15 5. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 4, en forma de una matriz monolítica; un comprimido, preferiblemente un comprimido bi- o multi-capa, comprimido de matriz, comprimido de disgregación, comprimido de disolución o comprimido masticable; una cápsula o bolsita, preferiblemente llena con gránulos, granos, perlas o granulados; o un sistema de depósito basado en un polímero biodegradable tal como poli(D,L-lactida (PLA), poliglicolida (PGA) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA).
6. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, formuladas para administración oral.
- 20 7. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 6 que comprende granulados de liberación extendida que comprenden:
- (i) un núcleo granulado inerte;
- (ii) una capa de fármaco que recubre dicho núcleo granulado, comprendiendo dicha capa de fármaco un agente activo que comprende pramipexol, rasagilina o ambos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente mezclados adecuadamente con un aglutinante y/o un polímero formador de película, y además opcionalmente mezclado con un deslizante;
- 25 (iii) opcionalmente una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección que recubre dicha capa de fármaco; y
- (iv) una capa de recubrimiento de liberación extendida que recubre dicha capa por debajo del recubrimiento, si está presente, o dicha capa de fármaco.
- 30 8. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 7, en donde dicha capa por debajo del recubrimiento comprende un polímero formador de película y opcionalmente un deslizante.
9. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 8, en donde dicha capa de recubrimiento de liberación extendida comprende:
- 35 (i) al menos un polímero independiente de pH y opcionalmente un agente formador de poros, en donde el granulado de liberación extendida tiene una característica de liberación in vitro independiente del pH;
- (ii) un polímero independiente de pH, un polímero modulador de liberación hidrófilo, y opcionalmente un plastificador hidrófobo o hidrófilo y/o un deslizante; o
- (iii) una mezcla de un polímero de recubrimiento entérico dependiente del pH y un polímero independiente de pH, en donde el granulado de liberación extendida tiene una característica de liberación in vitro del orden cercano a cero a un valor de pH de hasta pH 7,4.
- 40 10. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde:
- (i) dicho aglutinante es una polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa microcristalina o una combinación de los mismos;
- (ii) dicho polímero formador de película es PVP, HPMC, HPC, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos;
- 45 (iii) dicho deslizante es talco, dióxido de silicio coloidal, monoestearato de glicerilo o una combinación de los mismos;
- (iv) dicho polímero independiente de pH es etilcelulosa, un copolímero de cloruro de etilacrilato, metilmetacrilato y trimetilamonioetilmetacrilato, 1:2:0,2; un copolímero de cloruro de etilacrilato, metilmetacrilato y trimetilamonioetilmetacrilato, 1:2:0,1; un copolímero de etilacrilato y metilmetacrilato, 2:1; o una combinación de los

mismos;

5 (v) dicho polímero de recubrimiento entérico dependiente de pH es un copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato, 1:2; un copolímero ácido metacrílico y etilacrilato, 1:1; copolímero de injerto de poli(alcohol de vinilo)-polietilenglicol; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); alginatos; carboximetilcelulosa; o una combinación de los mismos;

(vi) dicho agente formador de poros es PVP, PEG, HPMC, HPC, metilcelulosa, 1,2-propilenglicol, lactosa, sacarosa, talco o una combinación de los mismos;

(vii) dicho polímero modulador de liberación hidrófilo es HPMC, HPC, PVP, PEG o una combinación de los mismos; y

10 (viii) dicho plastificador es sebacato de dibutilo; ftalato de dibutilo; ésteres de citrato tales como citrato de trietilo y triacetina; propilenglicol; poli(óxidos de alquileo) tales como PEG, poli(propilenglicoles) y poli(etilen/propilenglicoles); o una combinación de los mismos.

11. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde dicho granulado de liberación extendida comprende:

15 (i) un núcleo de granulado inerte; una capa de fármaco que comprende dicho agente activo mezclado con PVP como un polímero formador de película/aglutinante y con talco extrafino como un deslizante; y una capa de recubrimiento de liberación extendida (LE) que comprende etilcelulosa como un polímero independiente del pH, y PEG como un agente formador de poros, en donde la cantidad de dicho polímero formador de película/aglutinante es hasta 90% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,5% a 20% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho deslizante es hasta 30% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho polímero independiente de pH es de 50% a 90% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 10% a 30% en peso del granulado entero; y la cantidad de dicho agente formador de poros es de 1% a 20% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; o

25 (ii) un núcleo de granulado inerte; una capa de fármaco que comprende dicho agente activo mezclado con PVP como un polímero formador de película/aglutinante y con talco extrafino como un deslizante; una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección que comprende PVP como un polímero formador de película, y una capa de recubrimiento de LE que comprende etilcelulosa como un polímero independiente del pH, PEG como un agente formador de poros, y talco extrafino como un deslizante, en donde la cantidad de dicho polímero formador de película/aglutinante en dicha capa de fármaco es hasta 90% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,5% a 20% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho deslizante en dicha capa de fármaco es hasta 30% en peso de la capa de fármaco entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho polímero formador de película en dicha capa por debajo del recubrimiento es hasta 100% en peso de la capa por debajo del recubrimiento entera, o de 0,5% a 20% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho polímero independiente del pH es de 50% a 90% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 10% a 30% en peso del granulado entero; la cantidad de dicho agente formador de poros es de 1% a 20% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 0,1% a 10% en peso del granulado entero; y la cantidad de dicho deslizante en dicha capa de recubrimiento de LE es de 0,1% a 20% en peso de la capa de recubrimiento de LE entera, o de 0,1% a 10%, en peso del granulado entero.

40 12. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde dichos granulados de liberación extendida se mezclan con uno o más excipientes adecuados y se llenan o bien en una cápsula o se comprimen en un comprimido, y en donde dicha cápsula o comprimido comprende granulados de liberación extendida que comprenden pramipexol y granulados de liberación extendida que comprenden rasagilina, o granulados de liberación extendida que comprenden tanto pramipexol como rasagilina.

45 13. Un método para preparar una formulación de liberación extendida de una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprendiendo dicho método las etapas de:

(i) disolver un agente activo que comprende pramipexol, rasagilina o ambos, opcionalmente mezclados adecuadamente con un aglutinante y/o un deslizante, en un sistema disolvente adecuado para preparar una suspensión uniforme;

50 (ii) aplicar un recubrimiento de la suspensión obtenida en (i) en granulados inertes tales como perlas de azúcar y almidón inertes;

(iii) recubrir opcionalmente los granulados cargados con rasagilina, granulados cargados con pramipexol o granulados cargados tanto con pramipexol como con rasagilina, obtenidos en (ii) con una capa por debajo del recubrimiento de aislamiento/protección;

55 (iv) recubrir los granulados obtenidos en (ii) o (iii) con una capa de recubrimiento de liberación extendida que permite

ES 2 655 676 T3

una liberación extendida de dichos pramipexol y rasagilina obteniendo así dicha formulación de liberación extendida;

(v) mezclar opcionalmente los granulados recubiertos en (iv) con un excipiente adecuado; y

5 (vi) llenar dicha formulación de liberación extendida en cápsulas o comprimir dicha formulación de liberación extendida en comprimidos, en donde dichas cápsulas o comprimidos comprenden una relación de granulados cargados con pramipexol y granulados cargados con rasagilina seleccionados de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2; o dichas cápsulas o comprimidos comprenden granulados cargados tanto con pramipexol como con rasagilina en una relación seleccionada de un intervalo de 1:1,1 a 1:20, 1:1,1 a 1:10, 1:1,1 a 1:5, 1:1,1 a 1:3 o 1:1,1 a 1:2,

obteniendo así una formulación de liberación extendida de una combinación de dosis fija de pramipexol y rasagilina.

10

Fig. 1

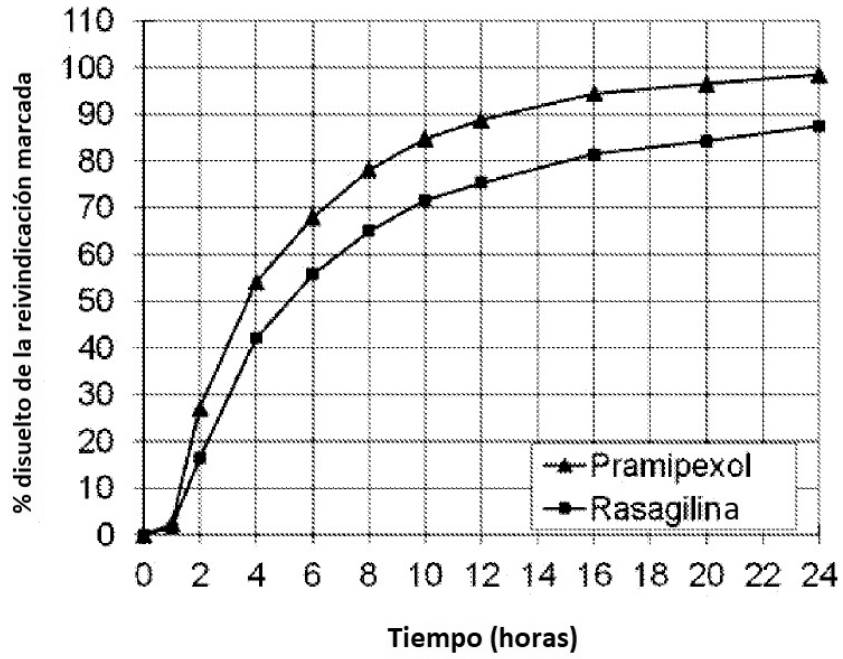


Fig. 2

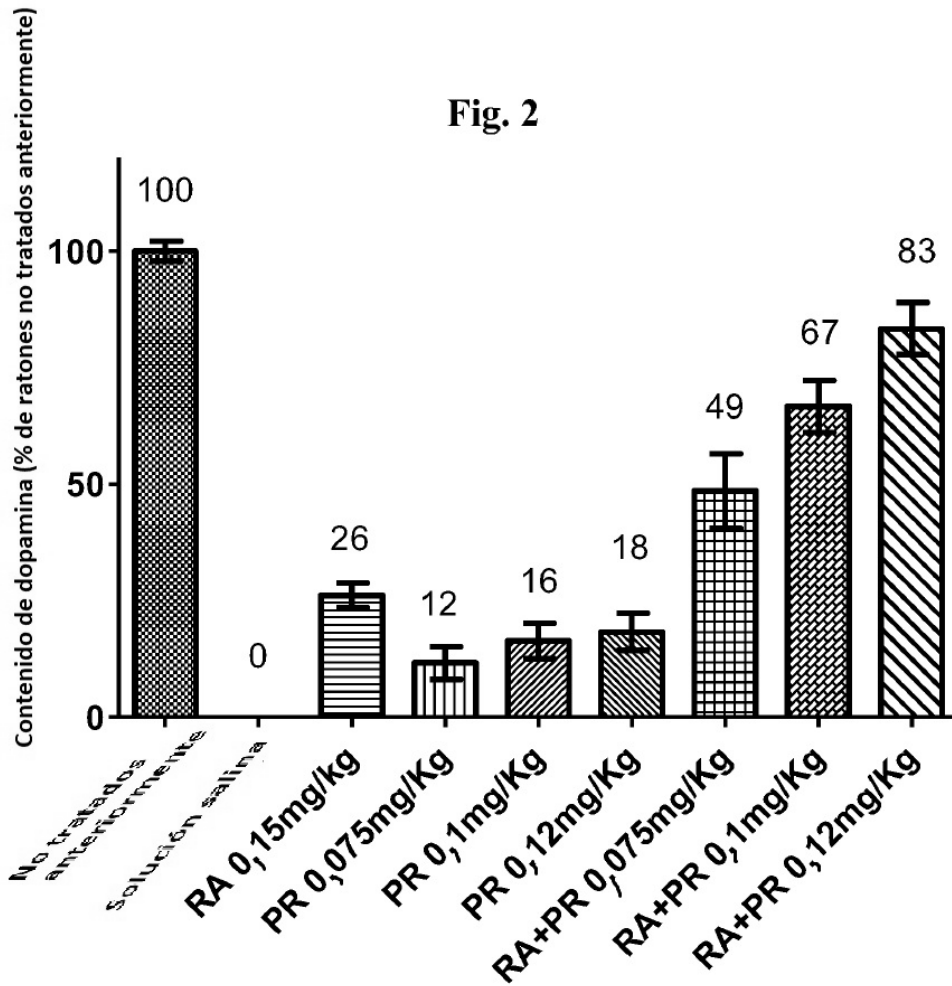


Fig. 3A

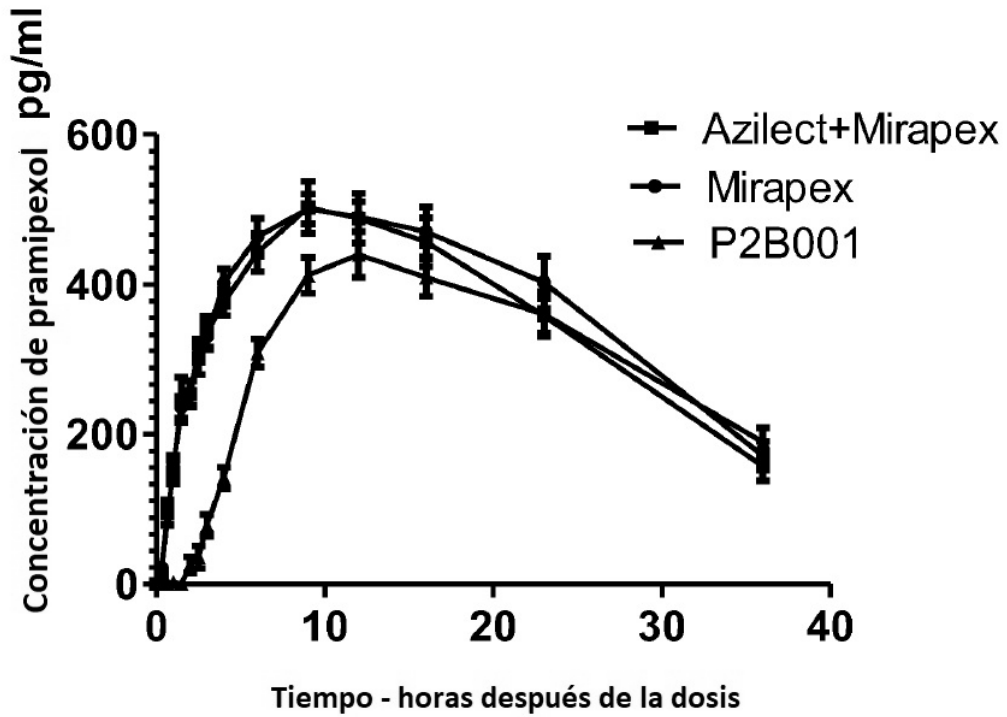


Fig. 3B

