



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-12642

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE LIBERACION

EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL

FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, UN METODO

PARA SU FABRICACION Y SU USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/20. // A61P25/16

71. SOLICITANTE

BOEYERGER PHARMACEUTICALS GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

08/02/2007.

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-012842-00000-0000

Fee: 2007-02-05 17:28:29 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tit. 11. PATENTE Y

EYE: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 74

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de República Federal de Alemania.

 Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania

 Domicilio: 55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. Thomas FRIEDL
Hans-Liebherr-Strasse 48/4,
88416 Ochsenhausen,
República Federal de Alemania

 2. Wolfram EISENREICH
Kirchstrasse 16/1,
89081 Ulm,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/053610

 Fecha: 25 de julio de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2006/015944 A2

 Fecha: 16 de febrero de 2006

6

Título (54)

**FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA
QUE CONTIENE PRAMIPEXOL O UNA SAL FARMACEUTICAMENTE
ACEPTABLE DEL MISMO, UN METODO PARA SU FABRICACION Y SU
USO.**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20 // A 61P 25/16

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

13 de agosto de 2004

(31) Número de Solicitud

04019248.6

9

Comprobante de pago No.: 07- 8.133
Fecha: 29 de enero de 2007

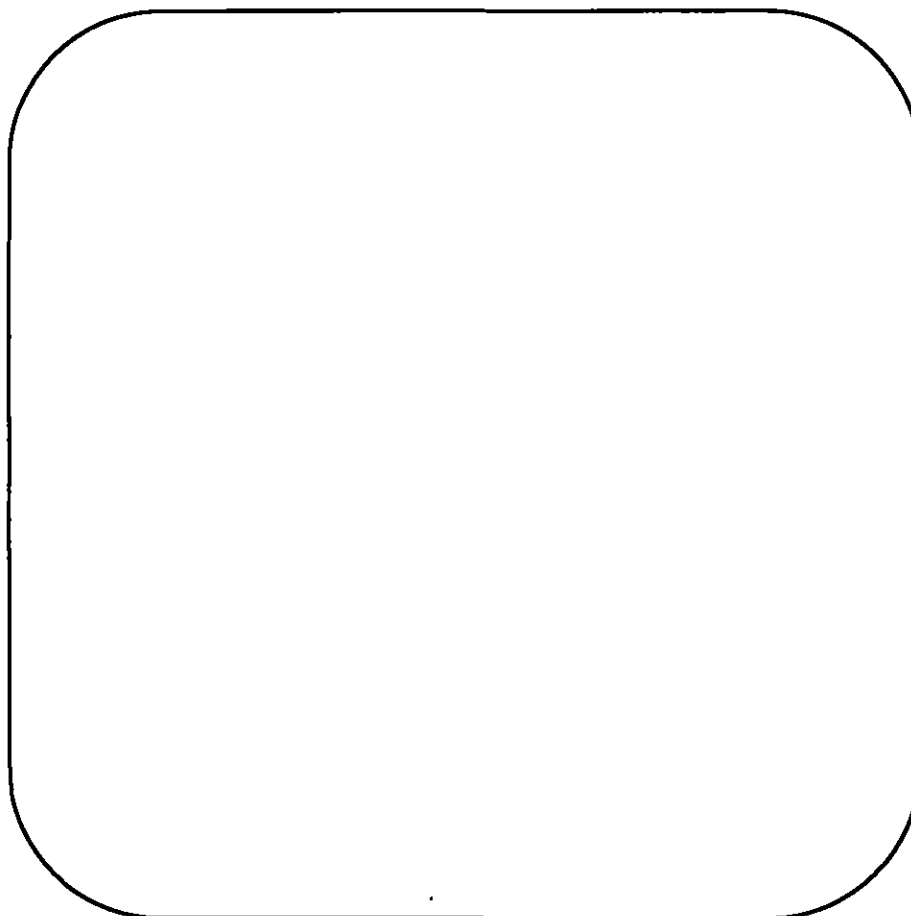
10

An x s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

OCB

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/015944 A2

Descripción:

Páginas 22 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ———, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

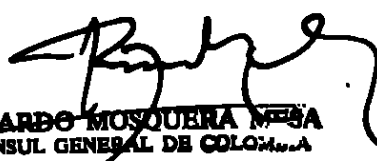
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

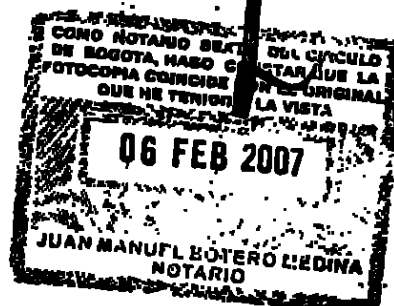
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60	= DM 169.60

PAGADO



BOE N 870 57-1 1005711



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Signature]
BOGOTA
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
MBO ENE - 4 A 11:44
SECRETARÍA DE ESPECIALIZACIONES
AV. RAFAEL DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEPTO EL CH...
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 FEB 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

1-245133 + 1027

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y al se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en

INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Ingelheim am Rhein, 12/12/1995

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

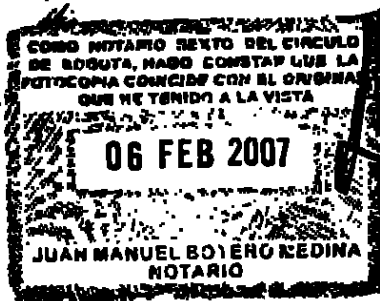
06 FEB 2007

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

not leave a company which grants or
of that it is in actual service of
ad (3) that the persons who execute the
verried to do so. To this effect, please
ance to prove the above facts (1), (2)

6

UR-Nr. 2659 / 95 V.

Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz.,
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

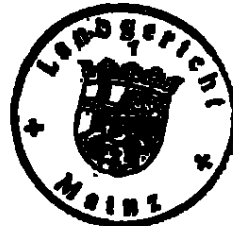
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregi-
ster des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International
GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen
unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als
Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors
Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bei-
gedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch
bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte
zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt ist.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisa-

tion

(Wert: DM 5,00,-)

JVKostO. v. 28.7.1987

BGBI. I S. 681

DM 5,00,-

11. DEZ 1995

Mainz, den

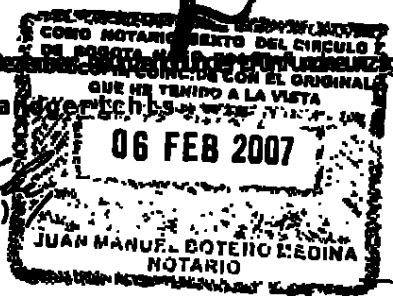


Amtspräsident



Mainz, den dreizehnten Dezember 1995
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hans Paul Rüttenberg)



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

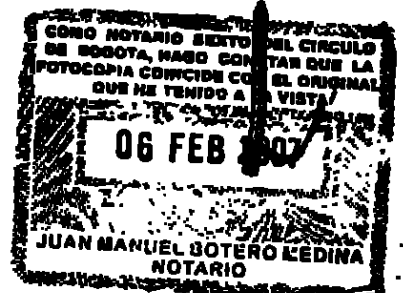
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Traductora
Resolución No. 95 de 1995

78

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

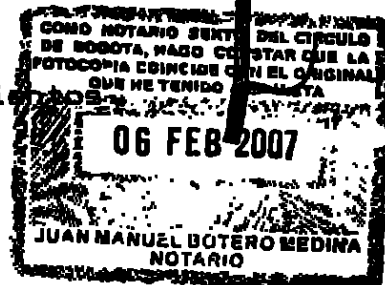
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



LUZ ARNALDO DE HERRERA
TRADUCCION
Resolución No. 597 Ministerial

9
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible.

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,--)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

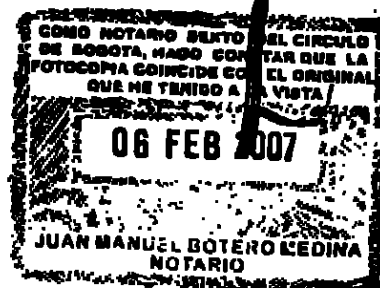
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE MÉRITA
TRADUCTORA E INTERPRETE GENERAL

Resolución 2599 Minist. Justicia



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. G. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



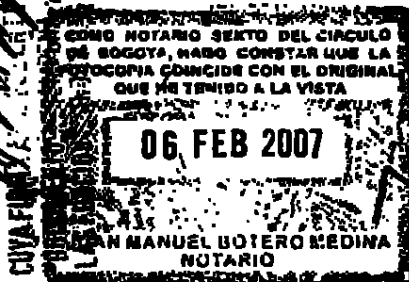
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VOTERO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

801911
Bogotá



TELEFAX: (57) (1) 34-71030
TELEX: 43479 CAVE CO
(2317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

10
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 7120100
CABLES: CAVEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

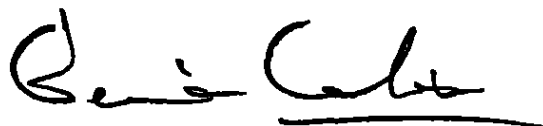
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

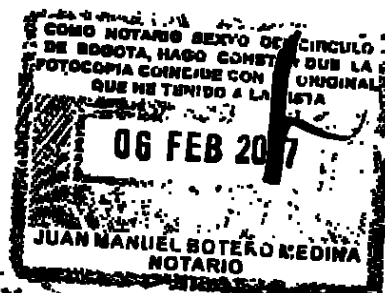
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

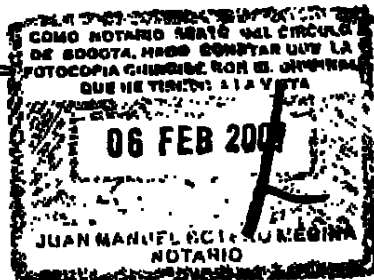
2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

San Carlo

Emilio Ferra



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 February 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/015944 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/053610

(22) International Filing Date: 25 July 2005 (25.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04019248.6 13 August 2004 (13.08.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FRIEDL, Thomas
[DE/DE]; Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen
(DE). EISENREICH, Wolfram [DE/DE]; Kirchstrasse
16/1, 89081 Ulm (DE).

(74) Common Representative: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: EXTENDED RELEASE TABLET FORMULATION CONTAINING PRAMIPEXOLE OR A PHARMACEUTI-
CALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME AND USE THEREOF

(57) Abstract: The invention is directed to an extended release tablet formulation comprising pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a matrix, the matrix comprising at least two water swelling polymers, wherein one of said polymers is pregelatinized starch, and wherein another one of said polymers is an anionic polymer.

WO 2006/015944 A2

Extended release tablet formulation containing pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof, method for manufacturing the same and use thereof

5

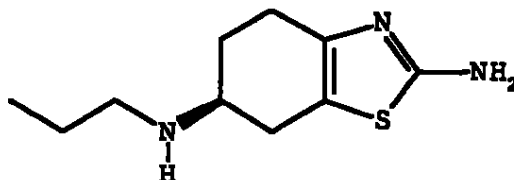
FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to an extended release tablet formulation containing pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof, method for manufacturing the same and use thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Pramipexole is a known dopamine D2 receptor agonist. It is structurally different from the ergot-derived drugs, e.g. bromocriptine or pergolide. It is also pharmacologically unique in that it is a full agonist and has receptor selectivity for the dopamine D2 family of dopamine receptors.

20 Pramipexole is designated chemically as (S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole and has the molecular formula $C_{10}H_{17}N_3S$ and a relative molecular mass of 211.33. The chemical formula is as follows:



25

The salt form commonly used is pramipexole dihydrochloride monohydrate (molecular formula $C_{10}H_{21}Cl_2N_3OS$; relative molecular mass 302.27). Pramipexole dihydrochloride monohydrate is a white to off-white, tasteless, crystalline powder. Melting occurs in the range of 296°C to 301°C, with decomposition. Pramipexole is a chiral compound with one

13

chiral centre. Pure (S)-enantiomer is obtained from the synthetic process by chiral recrystallization of one of the intermediates during synthesis.

5 Pramipexole dihydrochloride monohydrate is a highly soluble compound. Water solubility is more than 20 mg/ml and solubility in buffer media is generally above 10 mg/ml between pH 2 and pH 7.4. Pramipexole dihydrochloride monohydrate is not hygroscopic, and of highly crystalline nature. Under milling the crystal modification (monohydrate) does not change. Pramipexole is very stable in the solid state, yet in solution it is light sensitive.

10 Pramipexole immediate release (IR) tablets were first authorised in the USA in 1997, followed over the course of the next years by marketing authorisations in the European Union (EU), Switzerland, Canada and South America as well as in countries in Eastern Europe, Near East and Asia.

15 Pramipexole IR tablets are indicated in the EU and US for the treatment of signs and symptoms of either early parkinson's disease or advanced parkinson's disease in combination with levodopa. The IR tablets have to be taken 3 times a day.

20 From the pharmacokinetic point of view pramipexole IR tablets are rapidly and completely absorbed following oral administration. The absolute bioavailability is greater than 90% and the maximum plasma concentration occurs within 1 to 3 hours. The rate of absorption is reduced by food intake but not the overall extent of absorption. Pramipexole shows linear kinetics and a relatively small inter-patient variation of plasma levels. The elimination half-life ($t_{1/2}$ [h]) varies from 8 hours in the young to 12 hours in the elderly.

25

As commonly known, modified release of active ingredient(s) allows to simplify the patient's administration scheme by reducing the amount of recommended daily intakes, improves patient's compliance, and attenuates adverse events, e.g. related to high plasma peaks. Modified release pharmaceutical preparations regulate the release of the
30 incorporated active ingredient or ingredients over time and comprise formulations with a controlled, a prolonged, a sustained, a delayed, a slow or an extended release, so they accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional dosage forms such as solutions or promptly dissolving dosage forms.

7/14

A modified or extended release of active ingredient(s) from a pharmaceutical preparation may be accomplished by homogeneously embedding said active ingredient(s) in a hydrophilic matrix, being a soluble, partially soluble or insoluble network of viscous, hydrophilic polymers, held together by physical or chemical entanglements, by ionic or crystalline interactions, by complex formation, by hydrogen bonds or van der Waals forces. Said hydrophilic matrix swells upon contact with water, thereby creating a protective gellayer from which the active ingredient(s) is (are) slowly, gradually, continuously released in time either by diffusion through the polymeric network, by erosion of the gellayer, by dissolution of the polymer, or by a combination of said release mechanisms.

However, it has proved difficult to formulate a tablet having a suitable combination of modified, extended or sustained-release and handling properties, where the drug is one having relatively high solubility, as in the case of pramipexole dihydrochloride.

There are a number of approaches described in prior art to provide sustained release tablet compositions of pramipexole:

WO 2004/010997 describes a sustained-release pharmaceutical composition in a form of an orally deliverable tablet comprising a water-soluble salt of pramipexole, dispersed in a matrix comprising a hydrophilic polymer and a starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm^{-2} , preferably at least about 0.175 kN cm^{-2} , and more preferably at least about 0.2 kN cm^{-2} , at a solid fraction representative of the tablet. The disclosure thereof is concentrated to provide a composition with sufficient hardness yield during a high-speed tableting operation, in particular to resist erosion during application of a coating layer. According to a preferred embodiment it is provided a pharmaceutical composition in a form of an orally deliverable tablet having a core comprising pramipexole dihydrochloride monohydrate in an amount of about 0.375, 0.75, 1.5, 3 or 4.5 mg, dispersed in a matrix comprising (a) HPMC type 2208 in an amount of about 35% to about 50% by weight of the tablet and (b) a pregelatinized starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm^{-2} at a solid fraction of 0.8, in an amount of about 45% to about 65% by weight of the tablet; said core being substantially enclosed in a coating that constitutes about 2% to about 7% of the weight of the tablet, said coating comprising an ethylcellulose-based

hydrophobic or water-insoluble component and an HPMC-based pore-forming component in an amount of about 10% to about 40% by weight of the ethylcellulose-based component.

Furthermore, WO 2004/010999 discloses an orally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient, said composition exhibiting at least one of (a) an *in vitro* release profile wherein on average no more than about 20% of the pramipexole is dissolved within 2 hours after placement of the composition in a standard dissolution test; and (b) an *in vivo* pramipexole absorption profile following single dose oral administration to healthy adult humans wherein the time to reach a mean of 20% absorption is greater than about 2 hours and/or the time to reach a mean of 40% absorption is greater than about 4 hours. However, in practical use, it appears that any formulation having an extended or controlled release profile designed for a once daily application would meet the above requirements for which a general teaching how to adjust such a profile is missing.

It is an object of the present invention to provide a controlled release tablet composition of pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is suitable for once-daily oral administration. It is a further object to provide a tablet composition comprising pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof that provides a day-long therapeutic effect and will allow patients to treat their symptoms with a single daily dose, which makes it possible to adjust the release profile of the active ingredient according to a selected release profile dependent or independent from the pH values. Furthermore a method of manufacturing the tablet formulation shall be provided.

25

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, it has been found that pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be used in formulations as once daily extended (or slow) release tablets and two alternative formulation principles allow different release rate types dependent or independent from the pH value.

30

One embodiment of the present invention relates to an extended release tablet formulation comprising pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a matrix, the matrix comprising at least two water swelling polymers, wherein one of said polymers is pregelatinized starch, and wherein another one of said polymers is an anionic polymer.

- 5 Preferably the invention relates to an extended release tablet formulation, wherein the anionic polymer is selected from the group of optionally crosslinked acrylic acid polymers, methacrylic acid polymers, alginates and carboxymethylcellulose.

Also preferred is an extended release tablet formulation, wherein the anionic polymer is a crosslinked acrylic acid polymer and wherein the content of the optionally crosslinked acrylic acid polymer in the matrix is from about 0.25 wt.-% to about 25 wt.-%, and preferably from about 0.5
10 wt.-% to about 15 wt.-%, and preferably from about 1 wt.-% to about 10 wt.-%.

Also preferred is an extended release tablet formulation further comprising a water swelling polymer which is not pregelatinized starch or an anionic polymer and which is preferably selected from hydroxypropylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose.

- 15 Particularly preferred is an extended release tablet formulation, wherein the water swelling polymer which is not pregelatinized starch or an anionic polymer is hydroxypropyl methylcellulose and wherein the content of hydroxypropyl methylcellulose in the matrix is from about 10 wt.-% to about 75 wt.-%, and preferably from about 25 wt.-% to about 65 wt.-%.

Particularly preferred is an extended release tablet formulation, wherein the matrix comprises
20 about:

(a) pramipexole or a salt thereof	0.05 to 5 wt.-%
(b) anionic water swelling polymer(s)	0.25 to 25 wt.-%
(c) water swelling polymer(s) other than (b)	10 to 75 wt.-%
(d) further excipients	ad 100 wt.-%

25

Another embodiment of the present invention relates to an extended release tablet formulation comprising pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a matrix comprising

- 30 (a) at least pregelatinized starch as water swelling polymer and optionally excipients, the resulting tablet providing a pH-independent *in vitro* release characteristic in the range from pH 1 to 7.5 or

- (b) at least pregelatinized starch as water swelling polymer, a water swelling anionic polymer, preferably an acrylic acid polymerisate, and optionally excipients, the resulting tablet providing a pH-dependent release characteristic with a faster release characteristic in the range of pH < 4.5, and a slower and further on pH-independent release characteristic in the range from pH 4.5 to 7.5.

The extended release formulations according to the present invention intended for oral administration allow to select and estimate which *in vitro* release characteristic and timing of a formulation is most suitable to achieve the desired *in vivo* plasma profiles preferably with a once daily application. Therefore, two different formulation principles have been developed for a single unit matrix tablet, i.e. two formulation principles having different release rate types are provided and a different pH dependency is available. These alternative formulations are beneficial to patients as the extended release drug delivery will allow patients to treat their symptoms with a single daily dose, thereby increasing patient convenience and compliance.

The term "*in vitro* release characteristic" as used hereinbefore or hereinafter is directed to a release characteristic as obtained in a kind of normally used liquid medium for *in vitro* experiments wherein the release of active ingredient from the extended release formulation can occur, i.e. for example in *in vitro* dissolution media, but also in body fluids or simulated body fluids, more in particular in the gastro-intestinal fluids.

In the frame of the present invention the term "extended" release should be understood in contrast to an immediate release, the active ingredient is gradually, continuously liberated over time, sometimes slower or faster, dependent or independent from the pH value. In particular, the term indicates that the formulation does not release the full dose of the active ingredient immediately after oral dosing and that the formulation allows a reduction in dosage frequency, following the definition for extended release, interchangeable with slow release. A slow or extended release, used synonymously with prolonged action, sustained release, or modified release, dosage form is a dosage form that allows at least a reduction in dosing frequency or a significant increase in patient compliance or therapeutic performance as compared to that presented as a conventional dosage form (e.g. as a

~~18~~
18

solution or an immediate drug-releasing, conventional solid dosage form).

A release characteristic which is pH-independent indicates that the release characteristic is virtually the same in different pH media.

5

According to the teaching of the present invention two types of extended release tablet formulations are available showing different *in vitro* release profiles.

10

The extended release tablets of the present invention apply a swelling and partly eroding polymer matrix leading to a square root of time to exponential *in vitro* release characteristic, formulation a) is widely independent from the pH value in the range from pH 1 to 7.5, and formulation b) is (slightly) faster in simulated gastric juice having a pH < 4.5 but is independent from the pH value in the range from 4.5 to 7.5. A faster release in simulated gastric juice versus slower release in the intestinal fluid can be advantageous in cases where a loading dose effect from the dosage form is desired, whereas a widely pH independent release profile can be advantageous to reduce the risk of dose dumping and food effects.

15

According to the present invention under "formulation a)" is understood the tablet formulation wherein the matrix comprises the composition as above-defined under a) and under "formulation b)" is understood the tablet formulation wherein the matrix comprises the composition as above-defined under b).

20

The water swelling polymer present in both alternate tablet formulations a) and b) of the present invention represents at least pregelatinized starch as one hydrophilic water swelling polymer constituting the extended release matrix which slowly releases the pramipexole or its salt as active ingredient. The polymer swells upon contact with aqueous fluid following administration, resulting in a viscous, drug release regulating gellayer.

25

Examples of polymers present in the formulation of the invention in addition to pregelatinized starch are water swelling substantially neutral polymers or water swelling anionic polymers.

30

The term "water swelling substantially neutral polymers" of the present invention comprises alkylcelluloses, such as, methylcellulose; hydroxyalkylcelluloses, for example,

hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxybutylcellulose; hydroxyalkyl alkylcelluloses, such as hydroxyethyl methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose; carboxyalkylcellulose esters; other natural, semi-synthetic, or synthetic di-, oligo- and polysaccharides such as galactomannans, tragacanth, agar, guar gum, and polyfructans; methacrylate copolymers; polyvinylalcohol; polyvinylpyrrolidone, copolymers of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate; combinations of polyvinylalcohol and polyvinylpyrrolidone; polyalkylene oxides such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, preferably cellulose ether derivatives such as hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose, most preferred hydroxypropyl methylcellulose.

The term "water swelling anionic polymer" of the present invention comprises acrylic acid polymerisate, methacrylic acid copolymers, alginates, carrageenans, acacia, xanthan gum, chitin derivatives such as chitosan, carmellose sodium, and carmellose calcium, preferably acrylic acid polymerisate.

Different viscosity grades of hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose are commercially available. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) preferably used in the present invention has a viscosity grade ranging from about 3,500 mPa.s to about 100,000 mPa.s, in particular ranging from about 4,000 mPa.s to about 20,000 mPa.s and most in particular a viscosity grade of about 6,500 mPa.s to about 15,000 mPa.s (apparent viscosity of a 2% aqueous solution at 20°C.), e.g. hypromellose 2208 or 2206 (DOW, Antwerp, Belgium). HPMC type 2208 contains 19-24% by weight methoxy and 4-12% by weight hydroxypropoxy substituents.

Hydroxypropyl cellulose having a viscosity higher than 1,500 mPa.s (apparent viscosity of a 1% aqueous solution at 20°C) is preferred, in particular hydroxypropyl cellulose having a viscosity in the range from about 1500 to about 3000 mPa.s, preferably from 4000 to 6500 mPa.s (2% aqueous solutions), e.g. the Klucel series such as Klucel M (Hercules, Wilmington, USA).

Without wishing to be bound by theory, there are believed to exist three main mechanisms

20

by which pramipexole or a salt thereof can be released from a hydrophilic matrix: dissolution, erosion and diffusion. Pramipexole or its salt will be released by the dissolution mechanism when it is homogeneously dispersed in a matrix network of a soluble polymer. The network will gradually dissolve in the gastrointestinal tract, thereby gradually releasing its load. The matrix polymer can also gradually be eroded from the matrix surface, likewise releasing pramipexole or its salt in time. When pramipexole is processed in a matrix made up of an insoluble polymer, it will be released by diffusion: the gastro-intestinal fluids penetrate the insoluble, sponge-like matrix and diffuse back out loaded with drug.

Therefore, the water swelling polymers constituting the matrix, mainly provide for the controlled pharmacokinetic release profile of the preparation. Depending on the amount of water swelling polymer(s) processed in the preparation, the release profile can be tuned, i.e. larger amounts of swelling polymer lead to a more pronounced sustained release effect and vice versa. Preferably, the amount of water swelling polymer in the present formulation ranges from about 30 to about 99% by weight.

In addition, when using a combination of polymers, the ratio of said polymers also influences the release profile of the preparation. A combination of different polymers offers the possibility of combining different mechanisms by which pramipexole is released from the matrix. Such combination facilitates control of the pharmacokinetic release profile of the preparation at will. For example, when using one or more water swelling polymers, in particular hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, the weight percentage of hydroxypropyl methylcellulose preferably ranges from 25 to about 62%; the weight percentage of hydroxypropyl cellulose preferably ranges between about 0% and about 16%.

Release of pramipexole or a salt thereof from a matrix containing hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose occurs by a combined set of release mechanisms. Due to the higher solubility of hydroxypropyl methylcellulose compared with hydroxypropyl cellulose, the former will gradually dissolve and erode from the matrix, whereas the latter will more act as a sponge-like matrix former releasing the active ingredient mainly by diffusion.

21

The extended release tablet formulation according to formulation a) is pH-independent. Therefore, the disadvantage that food related dose-dumping may be encountered is avoided. The problem of food related dose-dumping in fed patients can be attributed to a lot of factors such as the mechanical forces that are exerted by the stomach on its content and thus on an ingested preparation as well as the different pH regions of the gastro-intestinal tract. Since the pH values encountered in the gastro-intestinal tract vary not only with the region of the tract, but also with the intake of food, an extended release formulation preferably also has to provide an extended release profile and in particular has to avoid dose-dumping regardless whether the patient is in fasted or fed conditions.

According to the present invention the oral extended release formulation a) may retain its pharmacokinetic release profile along its way through the gastro-intestinal tract so as to avoid undesirable fluctuations in drug plasma concentrations or complete dose-dumping, in particular avoids dose-dumping in different regions of the gastro-intestinal tract.

Beside pramipexole or a salt thereof, and the water swelling polymers, the formulation of the present invention may also optionally comprise further excipients, i.e. pharmaceutically acceptable formulating agents, in order to promote the manufacture, compressibility, appearance and taste of the preparation. These formulating agents comprise, for example, diluents or fillers, glidants, binding agents, granulating agents, anti-caking agents, lubricants, flavors, dyes and preservatives. Other conventional excipients known in the art can also be included.

The filler may be selected from soluble fillers, for example, sucrose, lactose, in particular lactose monohydrate, trehalose, maltose, mannitol, sorbitol, inulin, and from insoluble fillers, for example, dicalcium or tricalcium phosphate, talc. Different grades of lactose can be used. One type of lactose preferably used in the present invention is lactose monohydrate 200 mesh (DMV, Veghel, The Netherlands). Another lactose monohydrate, lactose monohydrate of the type DCL 11 (DMV, Veghel, The Netherlands), can also preferably be used. The notation DCL refers to "Direct Compression Lactose". The number 11 is a reference number of the manufacturer. In case of a water soluble active ingredient, like the one described in this invention, more preferably water insoluble fillers, such as

starch and starch derivatives, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate dihydrate and anhydrous dibasic calcium phosphate, can be used in addition or instead of the water soluble fillers. The total weight percentage of filler ranges between about 5% and about 75% by weight.

5

A glidant can be used to improve powder flow properties prior to and during tableting and to reduce caking. Suitable glidants include colloidal silicon dioxide, magnesium trisilicate, powdered cellulose, talc, tribasic calcium phosphate and the like. Colloidal silicon dioxide is preferably included as a glidant in an amount up to about 2%, preferably about 0.2% to about 0.8%, by weight of the tablet.

10

A lubricant can be used to enhance release of a tablet from apparatus on which it is formed, for example by preventing adherence to the face of an upper punch ("picking") or lower punch ("sticking"). Suitable lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, canola oil, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, magnesium oxide, mineral oil, poloxamer, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, hydrogenated vegetable oil, zinc stearate and the like. In one embodiment, magnesium stearate is included as a lubricant in an amount of about 0.1% to about 1.5%, preferably about 0.3% to about 1%, by weight of the tablet.

20

Among the optional formulating agents that further may be comprised in the matrix formulation there may be mentioned agents such as polyvidone; copovidone; starch; acacia; gelatin; seaweed derivatives, e.g. alginic acid, sodium and calcium alginate; cellulose, preferably microcrystalline cellulose, cellulose derivatives, e.g. ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, having useful dry or wet binding and granulating properties; and antiadherents such as talc and magnesium stearate.

25

According to a preferred embodiment of the present invention the matrix of the extended release tablet formulation of alternative a) comprises or essentially consists of pregelatinized starch, hydroxypropyl methylcellulose and excipients. The amount of pregelatinized starch is preferably in the range from 10 to 75%, particularly preferred from 25 to 65% most preferred from 45 to 55% by weight. The amount of hydroxypropyl

30

23

methylcellulose is preferably in the range from 10 to 75%, particularly preferred from 25 to 65% most preferred from 35 to 55% by weight. The amount of further excipients is preferably in the range from 0 to 30%, particularly preferred from 0.5 to 20%, most preferred from 1 to 10% by weight. Optionally carboxymethylcellulose sodium may
5 additionally be present preferably in the range from 5 to 50, particularly preferred from 10 to 40, most preferred from 15 to 30% by weight.

The expression "consisting essentially" is understood in the sense that it does not in principle exclude the presence, in addition to the mandatory components mentioned, of
10 other components, the presence of which does not affect the essential nature of the formulation.

In case of formulation b) of the present invention it is provided a pH-dependent release profile, the release of pramipexole or its salt from the tablet and subsequent the absorption
15 into the blood stream can vary during the passage of the dosage form along the gastrointestinal tract. Thus, it is provided a pH-dependent release characteristic wherein the release characteristic in the range of $\text{pH} < 4.5$ is faster and a slower and further on pH-independent release characteristic in the range from $4.5 = \text{pH} = 7.5$.

20 The above details for the water swelling polymer and selection and type of optional excipients apply to formulation b), too.

Moreover, an anionic water swelling polymer, preferably an acrylic acid polymerisate, is mandatorily present in formulation b), which is preferably selected from carbomer or
25 carbopol® series, known acrylic acid polymerisates having high molecular weights. Particularly preferred are for example carbomer 941 (carbopol® 71 G, carbopol® 971) and carbomer 934 (carbopol® 974). The acrylic acid polymerisate is preferably present in the range of 0.25 to 25% by weight, particularly preferred 0.5 to 15% by weight, most preferred 1 to 10% by weight. The pH dependency of formulation b) results from the
30 presence of acrylic acid polymerisate which intends to swell in a greater extent in the acid pH range above pH 4.5 and in the alkaline pH range.

24

An increasing amount of acrylic acid leads to a decrease of the release rate. Therefore, adjusting the amount of acrylic acid polymerisate makes it possible to further tune the dissolution profiles as desired. To adjust the amount of acrylic acid polymerisate in the preferred range from 0.25 to 25 % by weight provides the further advantage that the
5 desired, resp. matching, dissolution profiles can be adjusted, resp. maintained, for a variety of formulations composed of different amounts and/or types of gel-forming agents, water swelling polymers, fillers, and dry binders.

According to a preferred embodiment of the present invention the matrix of the extended
10 release tablet formulation of alternative b) comprises or essentially consists of pregelatinized starch, hydroxypropyl methylcellulose acrylic acid polymerisate and excipients. The amount of pregelatinized starch is preferably in the range from 10 to 75%, particularly preferred from 25 to 65% most preferred from 45 to 55% by weight. The amount of hydroxypropyl methylcellulose is preferably in the range from 10 to 75,
15 particularly preferred from 25 to 65, most preferred from 35 to 55 % by weight. The amount of acrylic acid polymerisate is preferably as above-mentioned. The amount of excipients is preferably in the range from 0 to 30 particularly preferred from 0.5 to 20, most preferred from 1 to 10% by weight. Optionally carboxymethylcellulose sodium may additionally be present preferably in the range from 5 to 50, particularly preferred from 10
20 to 40, most preferred from 15 to 30% by weight.

As active ingredient, pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be present in the formulation according to the present invention in any amount suitable for the desired treatment of a patient. A preferred salt of pramipexole is the dihydrochloride salt,
25 most preferably in the form of the monohydrate. Usual amounts are from about 0.1 to about 5 mg pramipexole salt. According to a particularly preferred embodiment e.g. 0.750 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate, corresponding to 0.524 mg anhydrous base, is used in the extended release tablet formulation according to the present invention. However, any other amount of active ingredient suitable for treatment may be used with
30 the only proviso that the amount of pramipexole or salt is sufficient to provide a daily dose in one to a small plurality, for example one to about 4, of tablets to be administered at one time. Preferably the full daily dose is delivered in a single tablet. An amount of pramipexole salt, expressed as pramipexole dihydrochloride monohydrate equivalent, of

25

about 0.1 to about 10 mg per tablet, or about 0.05% to about 5% by weight of the composition, will generally be suitable. Preferably an amount of about 0.2 to about 6 mg, more preferably an amount of about 0.3 to about 5 mg, per tablet is present. Specific dosage amounts per tablet e.g. include 0.375, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 and 4.5 mg

5 pramipexole dihydrochloride monohydrate. The amount that constitutes a therapeutically effective amount varies according to the condition being treated, the severity of said condition, and the patient being treated.

10 An extended release tablet formulation according to the present invention, has preferably the following composition:

pramipexole or a salt thereof	0.05 to 5% by weight
pregelatinized starch	10 to 75% by weight
other water swelling polymer(s)	10 to 75% by weight
15 acrylic acid polymerisate	0 to 25% by weight
optional excipient(s)	ad 100% by weight.

Therefore, a particularly preferred extended release tablet formulation of the present invention consists of

20 0.1 to 2% by weight of pramipexole or a salt thereof;
25 to 65% by weight of hydroxypropyl methylcellulose;
0 to 40% by weight of carboxymethylcellulose sodium;
25 to 75% by weight of pregelatinized starch;
0 to 15% by weight of acrylic polymerisate, preferably carbomer 941;
25 0.5 to 50% by weight of further excipients, preferably selected from the group consisting of colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, lactose monohydrate, mannitol, microcrystalline cellulose, dibasic anhydrous calcium phosphate, hydroxypropylcellulose, povidone, copovidone, talc, macrogols, sodium dodecylsulfate, iron oxides and titanium dioxide.

30

A starch having a tensile strength of at least about 0.15 kN cm^{-2} at a solid fraction representative of the tablet as claimed according to WO 2004/010997 is not necessary to practice the present invention..

26

It is particularly preferred that no coating is present on the tablet formulation according to the present invention. However, the extended release tablet of the invention may comprise a nonfunctional coating. A nonfunctional coating can comprise a polymer component, for example HPMC, optionally with other ingredients, for example one or more plasticizers, colorants, etc. The term "nonfunctional" in the present context means having no substantial effect on release properties of the tablet, and the coating serves another useful purpose. For example, such a coating can impart a distinctive appearance to the tablet, provide protection against attrition during packaging and transportation, improve ease of swallowing, and/or have other benefits. A nonfunctional coating should be applied in an amount sufficient to provide complete coverage of the tablet. Typically an amount of about 1% to about 10%, more typically an amount of about 2% to about 5%, by weight of the tablet as a whole, is suitable.

The tablets of the present invention can be of any suitable size and shape, for example round, oval, polygonal or pillow-shaped, and optionally bear nonfunctional surface markings. According to the present invention it is preferred that the extended release tablets are white to off-white and of oval or round, biconvex, shape.

Tablets of the invention can be packaged in a container, accompanied by a package insert providing pertinent information such as, for example, dosage and administration information, contraindications, precautions, drug interactions and adverse reactions.

The present invention is further directed to the use of the extended release tablet formulation according to the present invention for preparing a medical composition for the treatment of parkinson's disease and complications or disorders associated therewith.

Furthermore, the present invention is preferably directed to a method of manufacturing the extended release tablet formulations via a direct compression process comprising the steps of

(1) producing an active ingredient trituration wherein the active ingredient is pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof by preblending it with a portion

27
27

of water swelling polymer(s) and/or further excipient(s) in a mixer, wherein pramipexole or the pharmaceutically acceptable salt thereof is milled, preferably peg-milled, prior to use;

5 (2) premixing the active ingredient trituration of step (1), the main portion of the water swelling polymer(s) and/or excipients in a mixer to obtain a pre-mixture;

(3) optionally dry screening the pre-mixture through a screen in order to segregate cohesive particles and to improve content uniformity;

10

(4) mixing the pre-mixture of step (2) or (3) in a mixer, optionally by adding remaining excipients to the mixture and continuing mixing; and

(5) tableting the final mixture by compressing it on a suitable tablet press to produce
15 matrix tablets.

Therefore, the tablets are manufactured via a direct compression process which applies to both types of pramipexole extended release matrix tablets. To achieve adequate content uniformity in this low drug load formulation, the active ingredient is preferably peg-milled.
20 Preferably the particle size distribution of the peg-milled drug substance, as determined by laser diffractometry using a dry dispensing system, is characterized by particle fraction of 90 % (V/V) being smaller than 100 μm , most preferably a particle fraction of 90 % (V/V) being smaller than 75 μm in diameter.

25 Also other processes can be applied to the manufacturing of pramipexole extended release tablets, like conventional wet granulation and roller compaction. In case of wet granulation preferably pramipexole is granulated with suitable fillers, like e.g. starch, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate or anhydrous dibasic calcium phosphate, and wet binding agents, like e.g. hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, povidone,
30 copovidone, and starch paste, leading to a active ingredient concentrate, which after drying and dry screening is mixed with the main fraction of gel forming excipients, like all the above described retarding principles.

28

In case of roller compaction, or in other words dry granulation, either a premix of pramipexole with part of the excipients used in the direct compression process, or the complete mixture containing all excipients, is processed through a conventional roller compactor to form ribbons, which are thereafter screened down to granules which are further finally mixed with other excipients, like glidants, lubricants and antiadherents.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a flow diagram illustrating a preferred embodiment of the direct compression manufacturing process according to the present invention;

Figure 2 is a graph illustrating the dissolution profiles of a matrix tablet formulation according to the present invention which contains 4% by weight carbopol® in 3 different pH media;

Figure 3 is a graph illustrating the dissolution profiles of 3 matrix tablet formulations according to the present invention which contain 0%, 1% and 4% by weight of carbopol®, respectively.

Figure 1 illustrates a preferred embodiment of the manufacturing process with reference to a flow diagram wherein the manufacture of the extended release tablets of Examples 1 and 2 are exemplarily shown. Figure 1 shows the detailed process steps and the in process controls performed.

Process step (1) is directed to the active ingredient trituration, i.e. in the present case a salt of pramipexole, pramipexole dihydrochloride monohydrate, in peg-milled quality, is preblended with a portion of the water swelling polymer, in this case pregelatinized starch, in a commonly known mixer. In the flow chart a Turbula free-fall mixer or blender is used. The mixing time is several minutes, in the present case preferably 10 min.

In process step (2) according to the flow chart a premixing is performed, wherein the active ingredient trituration and the main portion of the water swelling polymer(s) and excipients are premixed for several minutes to obtain a pre-mix. In the present case hydroxypropyl

methylcellulose (hypromellose), the main portion of pregelatinized starch, carbomer 941 and colloidal silicon dioxide are premixed for 5 min. in the above-mentioned Turbula mixer or blender.

- 5 According to the following process step (3) a dry screening may optionally take place. The pre-mixture may be manually screened through a screen, for example a 0.8 mm mesh size screen, in order to segregate cohesive particles and to improve content uniformity.

- 10 In the subsequent process step (4) the main mixing step is performed according to which the components are mixed for several minutes, preferably 5 min. in the Turbula mixer after screening. Optionally further excipients may be added at this time, in the flow chart the component magnesium stearate is added to the main mixture, and further mixing for several minutes, e.g. 3 min., in the Turbula mixer is performed (final mixing) to obtain the final mixture.

15

- Process step (5) of the process according to the present invention is the tableting. The final mixture is compressed on a suitable tablet press to produce, for example, oblong shaped matrix tablets (ER tablets = extended release tablets). In order to control and maintain the required quality the obtained matrix tablets are subjected to the following in-process
20 controls: tablet mass, hardness, tablet height and friability.

- The obtained pramipexole extended release tablets of the present invention may then be filled, for example, into High Density Polyethylene (HDPE) bottles. The bottles are closed tightly with screw caps and appropriately labelled, whereby all packaging and labelling
25 activities are performed according to cGMP regulations. Alternatively, a blister type packaging can be used, e.g. using aluminium/aluminium foil blisters.

- Figure 2 represents a graph illustrating the dissolution profiles of a matrix tablet formulation according to the present invention. The matrix tablet contains 4% by weight
30 carbopol[®], the detailed composition is given in Example 2 and corresponds to the above-mentioned formulation according to the present invention. The release characteristics of the matrix tablet in 3 different pH media are shown, i.e. in 0.05 M phosphate buffer, pH = 6.8, n = x, in simulated gastric juice, pH = 1.2, n = x, and in McIlvaine buffer, pH = 4.5, n

30

= x; (x...represents the number of units tested). The value percent of released active ingredient is plotted against the time (hours).

- Figure 3 represents a graph illustrating the dissolution profiles of 3 matrix tablet formulations according to the present invention. The matrix tablets contain no carbopol®, 1% or 4% by weight carbopol®, respectively, the detailed compositions are given in Examples 1, 2 and 4.. The medium is a 0.05 M phosphate buffer, pH = 6.8. The value percent of released active ingredient is plotted against the time (hours).
- 10 Figures 2 and 3 show a pH-independent *in vitro* release characteristic in the range from pH 1 to 7.5 in case carbopol® is not present and a pH-dependent release characteristic wherein the release characteristic in the range of pH < 4.5 is faster in case carbopol® is present. An increase of the amount of carbopol® leads to a decreased releasing rate.
- 15 The advantages of the present invention are manifold:
According to the present invention extended release tablets containing pramipexole or its salt are available showing different *in vitro* release profiles. It is possible to select a tailor-made release characteristic for patient's needs, symptoms and clinical picture observed.
- 20 The primary indication for pramipexole, Parkinson's disease, is an affliction that becomes more prevalent with advancing age and is often accompanied by decline in memory. Therefore, the matrix tablets according to the present invention providing an extended or slow release of pramipexole or a salt thereof allows to simplify the patient's administration scheme by reducing the amount of recommended daily intakes and improves patient's
- 25 compliance, particularly relevant for elderly patients. The inventive extended release tablet formulation provides a daily dose preferably administered at one time.

Furthermore, the tablets of the present invention may be manufactured via a direct compression, wet or dry granulation process which applies to both types of extended

30 release matrix tablets.

The invention described will now be illustrated by the Examples which follow various other embodiments and will become apparent to the skilled person from the present

31

specification. However, it is expressly pointed out that the Examples and description are intended solely as an illustration and should not be regarded as restricting the invention.

Examples

5 According to the present invention pramipexole extended release tablets have been manufactured. The tablets of the Examples are white to off-white, 14 x 6.8 mm oblong shaped, biconvex tablets. The tablets are intended to be administered orally, and shall not be divided into halves. The pramipexole tablets in the Examples contain 0.75 mg of pramipexole dihydrochloride monohydrate, corresponding to 0.524 mg of pramipexole
10 free, anhydrous base.

Example 1

One embodiment of the qualitative and quantitative composition of pramipexole extended release tablets according to the present invention is shown in TABLE 1.

15 **TABLE 1: Qualitative and quantitative composition of pramipexole extended release tablet**

Ingredient	mg per 0.75 mg tablet	Function	Reference to Standards
Pramipexole-dihydrochloride monohydrate, peg-milled	0.750	Active ingredient	Corporate standard
Hypromellose 2208 (Methocel K 15 M)	157.500	Swelling agent	Ph.Eur. / USP
Pregelatinized Starch (Starch 1500)	185.100	Filler	Ph.Eur. / NF
Carbomer 941 (Carbopol® 71 G)	3.500	Gelling agent	Ph.Eur. / NF
Colloidal Silicon dioxide	1.400	Glidant	Ph.Eur. / NF
Magnesium stearate	1.750	Lubricant	Ph.Eur. / NF
Total	350.000		

Example 2

A further embodiment of the qualitative and quantitative composition of pramipexole extended release tablets according to the present invention is shown in TABLE 2.

5 TABLE 2: Qualitative and quantitative composition of pramipexole extended release tablet

Ingredient	mg per 0.75 mg tablet	Function	Reference to Standards
Pramipexole-dihydrochloride monohydrate, peg-milled	0.750	Active ingredient	Corporate standard
Hypromellose 2208 (Methocel K 15 M)	157.500	Swelling agent	Ph.Eur. / USP
Pregelatinized Starch (Starch 1500)	174.600	Filler	Ph.Eur. / NF
Carbomer 941 (Carbopol [®] 71 G)	14.000	Gelling agent	Ph.Eur. / NF
Colloidal Silicon dioxide	1.400	Glidant	Ph.Eur. / NF
Magnesium stearate	1.750	Lubricant	Ph.Eur. / NF
Total	350.000		

EXAMPLE 3

- 10 The batch formula for the two pramipexole tablet formulations of Example 1 and 2 is shown in Table 3. The batch size of the final mixture corresponds to a batch size of 2000 tablets.

Table 3: Composition per batch of pramipexole 0.75 mg ER tablets

Ingredient	Grams per batch Example 1	Grams per batch Example 2
Pramipexole-dihydrochloride monohydrate, peg-milled	1.500	1.500
Hypromellose 2208	315.000	315.000
Pregelatinized Starch	370.200	349.200
Carbomer 941	7.000	28.000
Colloidal Silicon dioxide	2.800	2.800
Magnesium stearate	3.500	3.500
Total Mass	700.000	700.000

23

33

Example 4

The following Example shows a pramipexole tablet formulation which corresponds to
5 formulation a) providing a release characteristic independent in the pH range of 1 to 7.5.

Table 4

Constituents	mg/tablet
Pramipexole-dihydrochloride monohydrate, peg-milled	0.750
Hypromellose 2208 (Methocel K 100 M)	175.000
Pregelatinized starch	170.400
Colloidal silicon dioxide	2.100
Magnesium stearate	1.750
Total weight matrix tablet	350.000

34
34Claims

1. An extended release tablet formulation comprising pramipexole or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof in a matrix, the matrix comprising at least two
water swelling polymers, wherein one of said polymers is pregelatinized starch, and
wherein another one of said polymers is an anionic polymer.
2. The extended release tablet formulation of claim 1, wherein the anionic
polymer is selected from the group of optionally crosslinked acrylic acid polymers,
10 methacrylic acid polymers, alginates and carboxymethylcellulose.
3. The extended release tablet formulation of claim 2, wherein the anionic
polymer is a crosslinked acrylic acid polymer, and wherein the content of the optionally
crosslinked acrylic acid polymer in the matrix is from about 0.25 wt.-% to about 25 wt.-%,
and preferably from about 0.5 wt.-% to about 15 wt.-%, and preferably from about 1 wt.-%
15 to about 10 wt.-%.
4. The extended release tablet formulation of any preceding claim, further
comprising a water swelling polymer which is not pregelatinized starch or an anionic
polymer and which is preferably selected from hydroxypropylcellulose and
hydroxypropylmethylcellulose.
- 20 5. The extended release tablet formulation of claim 4, wherein the water swelling
polymer which is not pregelatinized starch or an anionic polymer is hydroxypropyl
methylcellulose, and wherein the content of hydroxypropyl methylcellulose in the matrix is
from about 10 wt.-% to about 75 wt.-%, and preferably from about 25 wt.-% to about 65
wt.-%.
- 25 6. The extended release tablet formulation of claim 1, wherein the matrix
comprises about:
- | | |
|--|------------------|
| (a) pramipexole or a salt thereof | 0.05 to 5 wt.-% |
| (b) anionic water swelling polymer(s) | 0.25 to 25 wt.-% |
| (c) water swelling polymer(s) other than (b) | 10 to 75 wt.-% |
| 30 (d) further excipients | ad 100 wt.-% |

35
35

7. An extended release tablet formulation comprising pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a matrix comprising

- 5 (a) at least pregelatinized starch as water swelling polymer and optionally excipients, the resulting tablet providing a pH-independent *in vitro* release characteristic in the range from pH 1 to 7.5, or
- 10 (b) at least pregelatinized starch as water swelling polymer, a water swelling anionic polymer and optionally excipients, the resulting tablet providing a pH-dependent release characteristic with a faster release characteristic in the range of pH < 4.5, and a slower and further on pH-independent release characteristic in the range from pH 4.5 to 7.5.

8. An extended release tablet formulation according to claim 1 or claims 6 to 7, wherein one or more further water swelling polymers are selected from the group
15 consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and sodium alginate.

9. An extended release tablet formulation according to claim 7 or 8, wherein the matrix comprises or essentially consists of hydroxypropyl methylcellulose and
20 excipients, wherein the amount of hydroxypropyl methylcellulose ranges from 10 to 75%, preferably from 25 to 65% by weight and the amount of excipients ranges from 25 to 90% preferably from 35 to 75% by weight.

10. An extended release tablet formulation according to any preceding claim,
25 wherein the anionic polymer is an acrylic acid polymerisate which is selected from carbomer or carbopol® series.

11. An extended release tablet formulation according to claim 10, wherein the acrylic acid polymerisate is present in the range of 0.25 to 25% by weight, preferably 0.5
30 to 15% by weight, most preferably 1 to 10% by weight.

12. An extended release tablet formulation, wherein the contained amount of pramipexole or pharmaceutically acceptable salt thereof is sufficient to provide a daily dose administered at one time.

5 13. Method of manufacturing the extended release tablet formulation according to one of the preceding claims, via a direct compression process comprising the steps of

(1) producing an active ingredient trituration wherein the active ingredient is pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof by preblending it with a portion
10 of water swelling polymer(s) and/or excipient(s) in a mixer, wherein pramipexole or the pharmaceutically acceptable salt thereof is milled, preferably peg-milled, prior to use;

(2) premixing the active ingredient trituration of step (1), the main portion of the water swelling polymer(s) and/or excipients in a mixer to obtain a pre-mixture;
15

(3) optionally dry screening the pre-mixture through a screen in order to segregate cohesive particles and to improve content uniformity;

(4) mixing the pre-mixture of step (2) or (3) in a mixer, optionally by adding remaining
20 excipients to the mixture and continuing mixing; and

(5) tableting the final mixture by compressing it on a suitable tablet press to produce matrix tablets.

25 14. Method of manufacturing the extended release tablet formulation according to any of the preceding claims 1 to 12, via a wet granulation process comprising the steps of

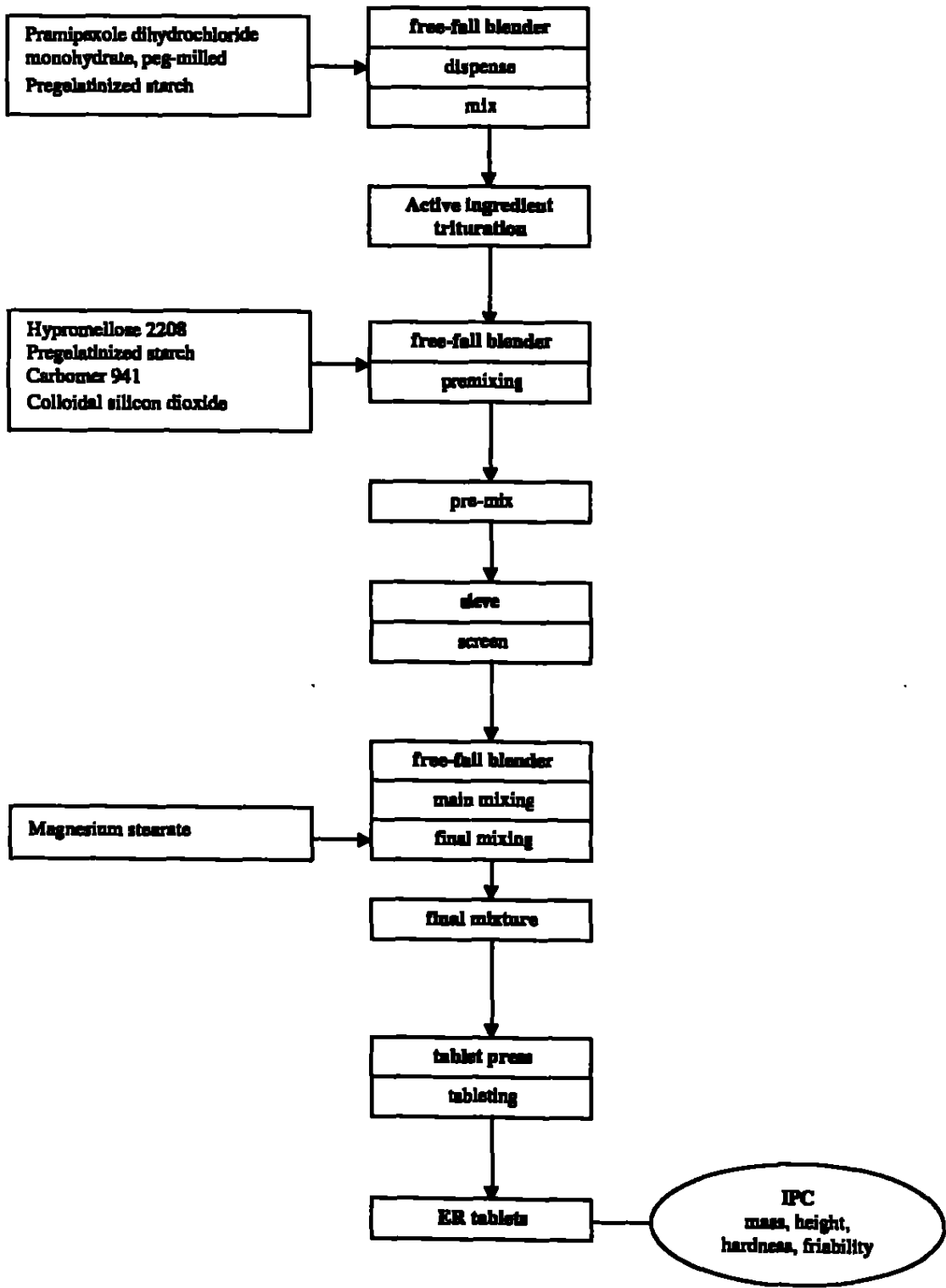
(1) producing an active ingredient trituration wherein the active ingredient is pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof by blending it with a portion of
30 the excipients in a mixer, wherein pramipexole or the pharmaceutically acceptable salt thereof is milled, preferably peg-milled, prior to use;

~~37~~
37

- (2) granulating the active ingredient trituration of step (1) by adding the granulation liquid, preferably water;
- (3) drying the granules of step (2) in a fluidized bed dryer or a drying oven;
- 5 (4) mixing the dried granules of step (3) with the water swelling polymer(s) and/or excipients in a mixer to obtain the final mixture;
- (5) tableting the final mixture of step (4) by compressing it on a suitable tablet press to
10 produce matrix tablets.
- 15 15. Method of manufacturing the extended release tablet formulation according to any of the preceding claims 1 to 12 via a dry granulation process comprising the steps of
- (1) mixing the active ingredient pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt thereof with either a portion of the fillers or all the excipients in a mixer, wherein pramipexole or the pharmaceutically acceptable salt thereof is milled, preferably peg-milled, prior to use;
- 20 (2) compaction of the mixture of step (1) on a suitable roller compactor;
- (3) reducing the ribbons obtained during step (1) to small granules by suitable milling or sieving steps;
- 25 (4) optionally mixing the granules of step (3) with the remaining excipients in a mixer to obtain the final mixture;
- (5) tableting the granules of step (3) or the final mixture of step (4) by compressing it on a suitable tablet press to produce matrix tablets.
- 30 16. Use of an extended release tablet formulation according to any of the preceding claims 1 to 12 for preparing a medical composition for the treatment of parkinson's disease and complications or disorders associated therewith.

38

Fig. 1

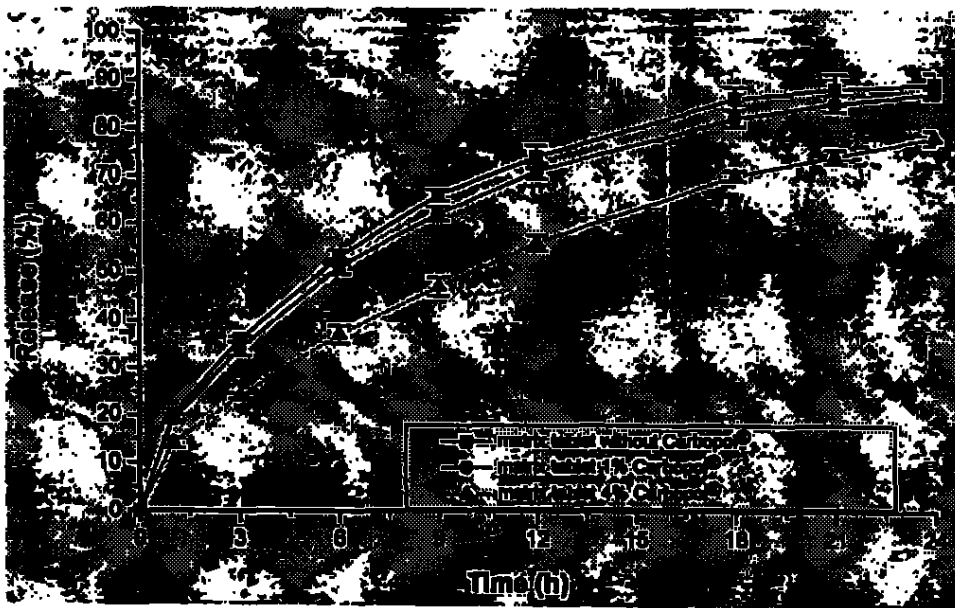


29
39

Fig. 2



Fig. 3



**Formulación de comprimidos de liberación extendida que contiene
pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un método
para su fabricación y su uso**

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a una formulación de comprimidos de liberación
10 extendida que contiene pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, a un método para su fabricación y a su uso.

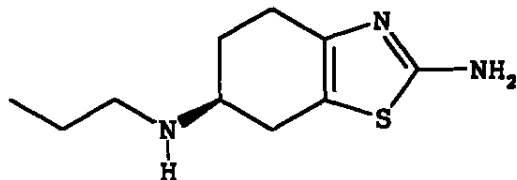
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

El pramipexol es un agonista del receptor de dopamina D2 conocido. Es
estructuralmente diferente de los fármacos derivados del comezuelo del centeno,
por ejemplo, bromocriptina o pergolida. También es exclusivo desde el punto de
vista farmacológico, porque es un agonista completo y tiene selectividad de receptor
20 por la familia dopamina D2 de receptores de dopamina.

El pramipexol se indica químicamente como (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-
(propilamino)benzotiazol, y tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{17}N_3S$ y una masa
molecular relativa de 211,33. La fórmula química es la siguiente:

25



La forma salina que se utiliza habitualmente es el dihidrocloruro de pramipexol
monohidrato (fórmula molecular $C_{10}H_{21}Cl_2N_3OS$; masa molecular relativa 302,27). El
30 dihidrocloruro de pramipexol monohidrato es un polvo cristalino inespido, de color
blanco a blancuzco. Se funde en el intervalo de 296°C a 301°C, con
descomposición. El pramipexol es un compuesto quiral con un centro quiral. El (S)-

ST
41

enantiómero puro se obtiene a partir del proceso sintético mediante recristalización quiral de uno de los intermedios durante la síntesis.

5 El dihidrocloruro de pramipexol monohidrato es un compuesto muy soluble. La solubilidad en agua es mayor de 20 mg/ml, y la solubilidad en un medio tampón es, en general, mayor que 10 mg/ml entre pH 2 y pH 7,4. El dihidrocloruro de pramipexol monohidrato no es higroscópico y tiene una naturaleza muy cristalina. Después de una trituration no cambia la modificación de los cristales (monohidrato). El pramipexol es muy estable en estado sólido, pero en disolución es sensible a la
10 luz.

Los comprimidos de liberación inmediata ("immediate release", IR) de pramipexol se autorizaron, en primer lugar, en EEUU en 1997, seguido, en los años siguientes, de autorizaciones de comercialización en la Unión Europea (UE), Suiza, Canadá y
15 Sudamérica, así como en países de la Europa del Este, Cercano Oriente y Asia.

En UE y EEUU, los comprimidos de pramipexol IR están indicados para el tratamiento de las señales y los síntomas de la enfermedad de Parkinson temprana o enfermedad de Parkinson avanzada, junto con levodopa. Los comprimidos IR
20 deben tomarse 3 veces diarias.

Desde el punto de vista farmacocinético, los comprimidos de pramipexol IR se absorben rápida y completamente después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es mayor que 90%, y la máxima concentración
25 plasmática se produce entre 1 y 3 horas. La ingestión de alimentos disminuye la velocidad de absorción, pero no el grado global de absorción. El pramipexol muestra una cinética lineal y una variación entre pacientes de los niveles plasmáticos relativamente baja. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ [h]) varía de 8 horas en los jóvenes a 12 horas en los mayores.

30 Como se conoce habitualmente, un(os) ingrediente(s) activo(s) de liberación modificada permite(n) simplificar el programa de administración del paciente, reduciendo la cantidad de tomas diarias recomendadas, mejora(n) el cumplimiento por parte del paciente, y atenúa(n) los acontecimientos adversos, por ejemplo,
35 relacionados con unos elevados picos plasmáticos. Las preparaciones

farmacéuticas de liberación modificada regulan la liberación del ingrediente o ingredientes activos incorporados a lo largo del tiempo, y comprenden formulaciones con una liberación controlada, prolongada, sostenida, retrasada, lenta o extendida, de modo que consiguen los objetivos terapéuticos o de
5 comodidad que no ofrecen las formas de dosificación convencionales, como disoluciones o formas de dosificación de disolución inmediata.

La liberación modificada o extendida de un(os) ingrediente(s) activo(s) a partir de una preparación farmacéutica puede lograrse mediante la inmersión homogénea de
10 dicho(s) ingrediente(s) activo(s) en una matriz hidrófila, que es una red soluble, parcialmente soluble o insoluble de polímeros hidrófilos viscosos, que se mantienen juntos mediante enredamientos físicos o químicos, mediante interacciones iónicas o cristalinas, mediante formación de complejos, mediante enlaces de hidrógeno o fuerzas de van der Waals. Dicha matriz hidrófila se hincha tras ponerse en contacto
15 con el agua, creando, con ello, una capa gelificada protectora desde la cual el(los) ingrediente(s) activo(s) se libera(n) a lo largo del tiempo de forma lenta, gradual y continua, mediante difusión a través de la red polimérica, mediante erosión de la capa gelificada, mediante disolución del polímero, o mediante una combinación de dichos mecanismos de liberación.

20 Sin embargo, ha resultado difícil formular un comprimido que tenga una combinación adecuada de propiedades modificadas, de liberación extendida o sostenida, y de manipulación, en el que el fármaco tenga una solubilidad relativamente alta, como en el caso del hidrocloreuro de pramipexol.

25 Existe una serie de enfoques, descritos en la técnica anterior, para proporcionar composiciones de comprimidos de liberación sostenida de pramipexol:

El documento WO 2004/010997 describe una composición farmacéutica de
30 liberación sostenida en forma de un comprimido que puede administrarse por vía oral, que comprende una sal soluble en agua de pramipexol, dispersa en una matriz que comprende un polímero hidrófilo y un almidón que tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente $0,15 \text{ kN cm}^{-2}$, preferiblemente al menos aproximadamente $0,175 \text{ kN cm}^{-2}$, y más preferiblemente al menos
35 aproximadamente $0,2 \text{ kN cm}^{-2}$, en una fracción sólida representativa del comprimido.

Su memoria descriptiva se concentra en proporcionar una composición con un rendimiento de dureza suficiente durante una operación de formación de comprimidos de alta velocidad, en particular para resistir la erosión durante la aplicación de una capa de revestimiento. De acuerdo con una realización preferida, se proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido que puede administrarse por vía oral, que tiene un núcleo que comprende dihidrocloruro de pramipexol monohidrato en una cantidad de aproximadamente 0,375, 0,75, 1,5, 3 ó 4,5 mg, disperso en una matriz que comprende (a) HPMC de tipo 2208 en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 50% en peso del comprimido, y (b) un almidón pregelatinizado que tiene una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 0,15 kN cm⁻² en una fracción sólida de 0,8, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 65% en peso del comprimido; estando dicho núcleo sustancialmente encerrado en un revestimiento que constituye de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% del peso del comprimido, comprendiendo dicho revestimiento un componente hidrófobo con una base de etilcelulosa o un componente insoluble en agua, y un componente formador de poros con una base de HPMC en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso del componente con una base de etilcelulosa.

Además, el documento WO 2004/010999 describe una composición farmacéutica que puede administrarse por vía oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, mostrando dicha composición al menos uno de (a) un perfil de liberación *in vitro* en el que, de media, no más de aproximadamente 20% del pramipexol se disuelve en las 2 horas después de colocar la composición en un ensayo de disolución convencional; y (b) un perfil de absorción del pramipexol *in vivo* después de la administración oral de una dosis individual a seres humanos adultos sanos, en el que el tiempo para alcanzar una media de 20% de absorción es mayor que aproximadamente 2 horas y/o el tiempo para alcanzar una media de 40% de absorción es mayor que aproximadamente 4 horas. Sin embargo, en el uso práctico, parece que cualquier formulación que tiene un perfil de liberación extendida o controlada diseñada para la aplicación una vez diaria cumpliría los anteriores requerimientos, para los cuales no existen unas indicaciones generales sobre la manera de ajustar dicho perfil.

LH
44

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición en comprimidos de liberación controlada de pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea adecuada para una administración oral una vez diaria.

- 5 Otro objeto es proporcionar una composición en comprimidos que comprende pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporcione un efecto terapéutico a lo largo del día, y que permita a los pacientes tratar sus síntomas con una dosis individual diaria, lo cual hace posible ajustar el perfil de liberación del ingrediente activo según un perfil de liberación seleccionado,
- 10 dependiente o independiente de los valores de pH. Además, se proporciona un método para fabricar la formulación en comprimidos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 15 De forma sorprendente, se ha descubierto que el pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse en formulaciones como comprimidos de liberación extendida (o lenta) una vez diaria, y dos principios de formulación alternativos permiten diferentes tipos de velocidad de liberación,
- 20 dependientes o independientes del valor de pH.

- Una realización de la presente invención se refiere a una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz, comprendiendo la matriz al
- 25 menos dos polímeros que se hinchan en agua, donde uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado, y donde el otro de dichos polímeros es un polímero aniónico.

- Preferiblemente, la invención se refiere a una formulación de comprimido de liberación extendida, donde el polímero aniónico se selecciona entre el grupo de
- 30 polímeros de ácido acrílico opcionalmente reticulados, polímeros de ácido metacrílico, alginatos y carboximetilcelulosa.

- También se prefiere una formulación de comprimidos de liberación extendida, en la que el polímero aniónico es un polímero de ácido acrílico reticulado, y en la que el contenido del polímero de ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es de
- 35 aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 25% en peso, y

48
45

preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 15% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso.

5 También se prefiere una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende además un polímero que se hincha en agua que no es almidón pregelatinizado o un polímero aniónico y que preferiblemente se selecciona entre hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

Se prefiere particularmente una formulación de comprimido de liberación extendida, en la que el polímero que se hincha en agua que no es almidón pregelatinizado o
10 un polímero aniónico es hidroxipropil metilcelulosa y donde el contenido de hidroxipropil metilcelulosa en la matriz es de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 75% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 65% en peso.

Se prefiere particularmente una formulación de comprimidos de liberación extendida,
15 en la que la matriz comprende aproximadamente:

- | | | |
|----|---|-----------------------|
| | (a) pramipexol o una sal del mismo | de 0,05 a 5% en peso |
| | (b) polímero(s) aniónico(s) que se hincha(n) en agua | de 0,25 a 25% en peso |
| 20 | (c) polímero(s) que se hincha(n) en agua distinto(s) de (b) | de 10 a 75% en peso |
| | (d) excipientes adicionales | hasta 100% en peso |

25

Otra realización de la presente invención se refiere a una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una matriz que comprende

- | | | |
|----|-----|---|
| | (a) | al menos almidón pregelatinizado como polímero que se hincha en |
| 30 | | agua y opcionalmente excipientes, proporcionando el comprimido resultante una característica de liberación <i>in vitro</i> independiente del pH en el intervalo de pH 1 a 7,5 o |
| | (b) | al menos almidón pregelatinizado como polímero que se hincha en |
| | | agua, un polímero aniónico que se hincha en agua, preferiblemente |
| 35 | | un polimerizado de ácido acrílico, y opcionalmente excipientes, |

proporcionando el comprimido resultante una característica de liberación dependiente del pH con una característica de liberación más rápida en el intervalo de pH < 4,5, y una liberación más lenta y adicional independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.

5

Las formulaciones de liberación extendida de acuerdo con la presente invención previstas para la administración oral permiten seleccionar y estimar la característica de liberación *in vitro* y la programación de una formulación que sean más adecuadas para lograr los perfiles plasmáticos *in vivo* deseados, preferiblemente con una aplicación una vez diaria. Por lo tanto, se han desarrollado dos principios de formulación diferentes para un comprimido de una sola matriz, es decir, se proporcionan dos principios de formulación que tienen diferentes tipos de velocidad de liberación y una dependencia del pH diferente. Estas formulaciones alternativas son beneficiosas para los pacientes, puesto que la administración del fármaco de liberación extendida permitirá a los pacientes tratar sus síntomas con una dosis individual diaria, aumentando, con ello, la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente.

La expresión "característica de liberación *in vitro*", tal como se utilizó antes en la presente o se utilizará en la presente posteriormente, se dirige a una característica de liberación como la obtenida en un tipo de medio líquido que se emplea normalmente para los experimentos *in vitro*, en los que puede producirse la liberación del ingrediente activo a partir de una formulación de liberación extendida, es decir, por ejemplo, en un medio de disolución *in vitro*, pero también en fluidos corporales o fluidos corporales simulados, más en concreto en los fluidos gastrointestinales.

En el marco de la presente invención, el término liberación "extendida" debe entenderse por contraste con una liberación inmediata, el ingrediente activo se libera de modo gradual y continuo a lo largo del tiempo, a veces más lenta o rápidamente, dependiente o independientemente del valor de pH. En concreto, el término indica que la formulación no libera la dosis completa del ingrediente activo inmediatamente después de la dosificación oral, y que la formulación permite una reducción en la frecuencia de la dosificación, permitiendo la definición de liberación extendida, que es intercambiable con la liberación lenta. Una forma de dosificación

de liberación lenta o extendida, que se utiliza como sinónimo de acción prolongada, liberación sostenida o liberación modificada, es una forma de dosificación que permite al menos una reducción en la frecuencia de dosificación, o un aumento significativo del cumplimiento por parte del paciente o actuación terapéutica, cuando
5 se compara con el que presenta una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una disolución o una forma de dosificación sólida convencional de liberación inmediata del fármaco).

Una característica de liberación que es independiente del pH indica que la
10 característica de liberación es virtualmente la misma en diferentes medios de pH.

De acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, están disponibles dos tipos de formulaciones de comprimidos de liberación extendida que muestran diferentes perfiles de liberación *in vitro*.

15 Los comprimidos de liberación extendida de la presente invención emplean una matriz de polímero que se hincha y se erosiona parcialmente conduciendo a una característica de liberación *in vitro* a lo largo del tiempo desde un valor de raíz cuadrada a exponencial, donde la formulación a) es muy independiente del valor de
20 pH en el intervalo de pH 1 a 7,5, y la formulación b) es (ligeramente) más rápida en el jugo gástrico simulado que tiene un pH < 4,5 pero es independiente del valor de pH en el intervalo de 4,5 a 7,5. Una liberación más rápida en jugo gástrico simulado, frente a una liberación más lenta en el fluido intestinal, puede resultar ventajosa en los casos en los que se desea un efecto de dosis de carga a partir de
25 la forma de dosificación, mientras que un perfil de liberación muy independiente del pH puede resultar ventajoso para reducir el riesgo de los efectos de la comida y la descarga de la dosis.

De acuerdo con la presente invención, por "formulation a)" se entiende la
30 formulación de comprimidos en la que la matriz comprende la composición descrita anteriormente en a), y por "formulation b)" se entiende la formulación de comprimidos en la que la matriz comprende la composición descrita anteriormente en b).

35 El polímero que se hincha en agua de las dos formulaciones alternativas de

comprimidos a) y b) de la presente invención representa al menos almidón pregelatinizado como un polímero hidrófilo que se hincha en agua que constituye la matriz de liberación extendida que libera lentamente el pramipexol o su sal como ingrediente activo. El polímero se hincha tras ponerse en contacto con un fluido acuoso después de la administración, dando como resultado una capa gelificada viscosa, que regula la liberación del fármaco.

Son ejemplos de polímeros presentes en la formulación de la invención, además del almidón pregelatinizado, polímeros neutros que se hinchan sustancialmente en agua o polímeros aniónicos que se hinchan en agua.

- 10 La expresión "polímeros neutros que se hinchan sustancialmente en agua" de la presente invención comprenden alquilcelulosas tales como, metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosas, tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa; ésteres de
- 15 carboxialquilcelulosa; otros di-, oligo- y polisacáridos naturales, semisintéticos o sintéticos, como galactomananos, tragacanto, agar, goma guar y polifructanos; copolímeros de metacrilato; poli(alcohol vinílico); polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo; combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona; poli(óxidos de alqueno), como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
- 20 de propileno), y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, preferiblemente derivados de éter de celulosa, como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y se prefiere más la hidroxipropilmetilcelulosa.

- La expresión "polímero aniónico que se hincha en agua" de la presente invención
- 25 comprende polimerizados de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, alginatos, carragenanos, goma arábiga, goma xantana, derivados de quitina tales como quitosana, carmelosa sódica y carmelosa cálcica, preferiblemente polimerizados del ácido acrílico.

- 30 En el mercado se encuentran disponibles diferentes grados de viscosidad de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que se emplea preferiblemente en la presente invención tiene un grado de viscosidad que varía de aproximadamente 3.500 mPa.s a aproximadamente 100.000 mPa.s, en particular varía de aproximadamente 4.000 mPa.s a
- 35 aproximadamente 20.000 mPa.s y, más en concreto, un grado de viscosidad de

aproximadamente 6.500 mPa.s a aproximadamente 15.000 mPa.s (una viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2% a 20°C), por ejemplo, hipromelosa 2208 ó 2208 (DOW, Amberes, Bélgica). La HPMC de tipo 2208 contiene 19-24% en peso de sustituyentes metoxi y 4-12% en peso de sustituyentes hidroxipropoxi.

5

Se prefiere una hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad mayor que 1.500 mPa.s (una viscosidad aparente de una disolución acuosa al 1% a 20°C), en particular una hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3000 mPa.s, preferiblemente de 4000 a 6500 mPa.s (disoluciones acuosas al 2%), por ejemplo, la serie Klucel, como Klucel M (Hercules, Wilmington, EEUU).

15 Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que existen tres mecanismos principales mediante los cuales el pramipexol, o su sal, puede ser liberado a partir de la matriz hidrófila: disolución, erosión y difusión. El pramipexol, o su sal, se liberará mediante el mecanismo de disolución cuando esté disperso de modo homogéneo en la red de una matriz de un polímero soluble. La red se disolverá de modo gradual en el tracto gastrointestinal, liberando, con ello, su carga de modo gradual. El polímero de la matriz también puede erosionarse de modo gradual de la superficie de la matriz, liberando, de manera similar, el pramipexol, o su sal, a lo largo del tiempo. Cuando el pramipexol se procesa en una matriz formada por un polímero insoluble, se liberará mediante difusión: los fluidos gastrointestinales penetran en la matriz esponjosa insoluble y vuelven a difundirse hacia fuera cargados con el fármaco.

25 Por lo tanto, los polímeros que se hinchan en agua que constituyen la matriz, principalmente proporcionan el perfil de liberación farmacocinético controlado de la preparación. Dependiendo de la cantidad de polímero(s) que se hincha(n) en agua procesada en la preparación, el perfil de liberación puede ajustarse, es decir, una mayor cantidad de polímero que se hincha conduce a un efecto de liberación sostenida más pronunciado, y viceversa. Preferiblemente, la cantidad de polímero que se hincha en agua en la presente formulación varía de aproximadamente 30% a aproximadamente 99% en peso.

35 Además, cuando se utiliza una combinación de polímeros, la proporción de dichos polímeros también influye en el perfil de liberación de la preparación. Una

- combinación de diferentes polímeros ofrezca la posibilidad de combinar mecanismos diferentes mediante los cuales el pramipexol se libera de la matriz. Esta combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinético de la preparación a voluntad. Por ejemplo, cuando se utiliza uno o más polímeros que se
- 5 hinchaban en agua, en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, el porcentaje en peso de hidroxipropilmetilcelulosa varía preferiblemente de 25% a aproximadamente 62%; el porcentaje en peso de hidroxipropil celulosa varía preferiblemente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 16%.
- 10 La liberación del pramipexol, o su sal, a partir de una matriz que contiene hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa se produce mediante un conjunto combinado de mecanismos de liberación. Debido a la mayor solubilidad de la hidroxipropilmetilcelulosa comparada con la hidroxipropilcelulosa, la primera se disolverá y erosionará gradualmente de la matriz, mientras que la última actuará
- 15 más como un formador de matriz esponjosa que libera el ingrediente activo principalmente mediante difusión.

La formulación de comprimidos de liberación extendida de acuerdo con la formulación a) es independiente de pH. Por tanto, puede evitarse la desventaja de

20 la descarga de la dosis relacionada con la comida. El problema de la descarga de la dosis relacionada con la comida en pacientes alimentados puede atribuirse a muchos factores, como las fuerzas mecánicas que el estómago ejerce sobre su contenido y, por tanto, sobre una preparación ingerida, así como las diferentes regiones de pH en el tracto gastrointestinal. Puesto que los valores de pH que

25 aparecen en el tracto gastrointestinal varían no sólo con la región del tracto, sino con la ingestión de comida, una formulación de liberación extendida preferiblemente también tiene que proporcionar un perfil de liberación extendida y, en concreto, tiene que evitar la descarga de la dosis, independientemente de si el paciente está o no en ayunas.

30 De acuerdo con la presente invención, la formulación de liberación extendida oral a) puede retener su perfil de liberación farmacocinético a lo largo de su paso a través del tracto gastrointestinal, de forma que evita fluctuaciones indeseables en las concentraciones plasmáticas del fármaco o la descarga total de la dosis, en

35 particular evita la descarga de la dosis en diferentes regiones del tracto

gastrointestinal.

Además del pramipexol, o su sal, y los polímeros que se hinchan en agua, la formulación de la presente invención también puede comprender opcionalmente
5 otros excipientes, es decir, agentes de formulación farmacéuticamente aceptables, para mejorar la fabricación, compresibilidad, aspecto y sabor de la preparación. Estos agentes de formulación comprenden, por ejemplo, diluyentes o cargas, deslizantes, agentes aglutinantes, agentes de granulación, agentes antiapelmazantes, lubricantes, aromas, tintes y conservantes. También pueden
10 incluirse otros excipientes convencionales conocidos en la técnica.

La carga puede seleccionarse entre cargas solubles, por ejemplo, sacarosa, lactosa, en particular lactosa monohidrato, trehalosa, maltosa, manitol, sorbitol, inulina y entre cargas insolubles, por ejemplo, fosfato dicálcico o tricálcico o talco.
15 Pueden utilizarse diferentes calidades de lactosa. Un tipo de lactosa que se utiliza preferiblemente en la presente invención es la lactosa monohidrato de malla 200 (DMV, Veghel, Países Bajos). También puede utilizarse preferiblemente otra lactosa monohidrato, la lactosa monohidrato de tipo DCL 11 (DMV, Veghel, Países Bajos). La notación DCL se refiere a "Direct Compression Lactose" (lactosa de compresión
20 directa). El número 11 es un número de referencia del fabricante. En caso de un ingrediente activo soluble en agua, como el descrito en esta invención, pueden usarse más preferiblemente cargas insolubles en agua tales como almidón y derivados de almidón, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico dihidrato y fosfato cálcico dibásico anhidro, además de o en lugar de las cargas solubles en
25 agua. El porcentaje en peso total de la carga varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso.

Puede utilizarse un deslizante para mejorar las propiedades de flujo del polvo antes y durante la formación de los comprimidos, y para reducir la formación de
30 apelmazamientos. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, talco, fosfato de calcio tribásico y similares. El dióxido de silicio coloidal se incluye preferiblemente como un deslizante en una cantidad hasta aproximadamente 2%, preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,8% en peso del comprimido.

35

Puede utilizarse un lubricante para potenciar la liberación de un comprimido del aparato en el que se forma, por ejemplo, evitando la adherencia al punzón superior ("expulsión") o al punzón inferior ("adhesividad"). Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de canola, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, óxido de magnesio, aceite mineral, poloxámero, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearifumarato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc y similares. En una realización se incluye el estearato de magnesio como lubricante en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1% en peso del comprimido.

Entre los agentes de formulación opcionales que también pueden estar comprendidos en la formulación de matriz pueden mencionarse agentes como polividona; copovidona; almidón; goma arábiga; gelatina; derivados de algas, por ejemplo, ácido algínico, alginato de sodio y calcio; celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, que tienen propiedades de unión y granulación en seco o en húmedo; y antiadherentes como el talco y el estearato de magnesio.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la matriz de la formulación de comprimido de liberación extendida de la alternativa a) comprende o consiste esencialmente en almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa y excipientes. La cantidad de almidón pregelatinizado se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10% a 75%, se prefiere particularmente de 25% a 65%, y lo más preferido es de 45 a 55% en peso. La cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10% a 75%, se prefiere particularmente de 25% a 65%, y lo más preferido de 35% a 55% en peso. La cantidad de otros excipientes se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0% a 30%, se prefiere particularmente de 0,5% a 20%, y lo más preferido es de 1% a 10% en peso. Opcionalmente, puede estar presente también carboximetilcelulosa sódica, preferiblemente en el intervalo de 5% a 50%, se prefiere particularmente de 10% a 40%, y lo más preferido es de 15% a 30% en peso.

La expresión "consiste esencialmente" se entiende en el sentido de que no excluye, en principio, la presencia, además de los componentes obligatorios mencionados, de otros componentes, y esta presencia no afecta a la naturaleza esencial de la formulación.

5

En el caso de la formulación b) de la presente invención se proporciona un perfil de liberación dependiente del pH, pudiendo variar la liberación del pramipexol, o su sal, del comprimido y, después, la absorción hacia la corriente sanguínea, durante el paso de la forma de dosificación a lo largo del tracto gastrointestinal. Por tanto, se proporciona una característica de liberación dependiente del pH, en la que la característica de liberación, en el intervalo de $\text{pH} < 4,5$, es más rápida, y otra característica más lenta y además independiente del pH en el intervalo de $4,5 \leq \text{pH} \leq 7,5$.

15 Los anteriores detalles para el polímero que se hincha en agua, y la selección y tipo de los excipientes opcionales se aplican también a la formulación b).

Además, un polímero que se hincha en agua aniónico, preferiblemente un polimerizado de ácido acrílico, está obligatoriamente presente en la formulación b), que se selecciona preferiblemente de la serie de carbómeros o carbopol[®], conocidos polimerizados del ácido acrílico que tienen altos pesos moleculares. Se prefieren particularmente, por ejemplo, el carbómero 941 (carbopol[®] 71 G, carbopol[®] 971) y el carbómero 934 (carbopol[®] 974). El polimerizado de ácido acrílico está presente preferiblemente en el intervalo de 0,25% a 25% en peso, se prefiere particularmente de 0,5% a 15% en peso, y lo más preferido es de 1% a 10% en peso. La dependencia del pH de la formulación b) se debe a la presencia del polimerizado de ácido acrílico que se hincha en una mayor medida en el intervalo de pH ácido por encima de pH 4,5 y en el intervalo de pH alcalino.

30 Una mayor cantidad de ácido acrílico conduce a una disminución de la velocidad de liberación. Por tanto, el ajuste de la cantidad de polimerizado de ácido acrílico hace posible ajustar aún más los perfiles de disolución como se desee. Cuando se ajusta la cantidad de polimerizado del ácido acrílico al intervalo preferido de 0,25% a 25% en peso, se consigue la ventaja adicional de que los perfiles de disolución
35 respectivos deseados pueden ajustarse, mantenidos respectivamente, para una

diversidad de formulaciones compuestas de diferentes cantidades y/o tipos de agentes formadores de gel, polímeros que se hinchan en agua, cargas y aglutinantes secos.

5 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la matriz de la formulación de comprimido de liberación extendida de la alternativa b) comprende o consiste esencialmente en almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa, polimerizado de ácido acrílico y excipientes. La cantidad de almidón pregelatinizado se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10% a 75%, se prefiere particularmente de 25% a 65%, y lo más preferido es de 45 a 55% en peso. La cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10% a 75%, se prefiere particularmente de 25% a 65%, y lo más preferido es de 35% a 55% en peso. La cantidad de polimerizado del ácido acrílico es, preferiblemente, como se mencionó anteriormente. La cantidad de excipientes se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0% a 30%, se prefiere particularmente de 0,5% a 20%, y lo más preferido es de 1% a 10% en peso. Opcionalmente, puede estar presente también carboximetilcelulosa sódica, preferiblemente en el intervalo de 5% a 50%, se prefiere particularmente de 10% a 40%, y lo más preferido es de 15% a 30% en peso.

20 Como ingrediente activo, el pramipexol o su sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente en la formulación de acuerdo con la presente invención en una cantidad adecuada para el tratamiento deseado de un paciente. Una sal preferida del pramipexol es la sal dihidrocloruro, más preferiblemente en forma del monohidrato. Las cantidades habituales son de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg de sal de pramipexol. De acuerdo con una realización particularmente preferida, se utilizan, por ejemplo, 0,750 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, que corresponde a 0,524 mg de base anhidra, en la formulación para comprimidos de liberación extendida de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, puede utilizarse cualquier otra cantidad de ingrediente activo adecuada para el tratamiento, con la condición de que la cantidad de pramipexol o sal sea suficiente para proporcionar una dosis diaria de un comprimido a una pequeña pluralidad, por ejemplo, de uno a aproximadamente 4 comprimidos para administrarse de una vez. Preferiblemente, la dosis diaria completa se administra en un único comprimido. Una cantidad de sal de pramipexol, expresada

como equivalente de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por comprimido, o aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% en peso de la composición será adecuada en general. Preferiblemente está presente una cantidad de
5 aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mg, más preferiblemente una cantidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg por comprimido. Las cantidades de dosificación específicas por comprimido incluyen, por ejemplo, 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 y 4,5 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según el trastorno que se
10 está tratando, la gravedad de dicho trastorno, y el paciente que se esté tratando.

Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la presente invención tiene, preferiblemente, la siguiente composición:

15	pramipexol, o su sal	de 0,05% a 5% en peso
	almidón pregelatinizado	de 10 a 75% en peso
	otro(s) polímero(s) que se hinchan en agua	de 10 a 75% en peso
	polimerizado de ácido acrílico	de 0% a 25% en peso
	excipiente(s) opcional(es)	hasta 100% en peso.

20

Por tanto, una formulación de comprimidos de liberación extendida de la presente invención particularmente preferida consiste en

de 0,1% a 2% en peso de pramipexol o su sal;
de 25% a 65% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;

25 de 0% a 40% en peso carboximetilcelulosa;
de 25 a 75% en peso de almidón pregelatinizado; _____
de 0% a 15% en peso de polimerizado del ácido acrílico, preferiblemente carbómero 941;

de 0,5% a 50% en peso de excipientes adicionales seleccionados preferiblemente
30 del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, manitol, celulosa microcristalina, fosfato de calcio anhidro dibásico, hidroxipropilcelulosa, povidona, copovidona, talco, macrogoles, dodecilsulfato de sodio, óxidos de hierro y dióxido de titanio.

35 Además, para la puesta en práctica de la presente invención no se requiere un

almidón con una resistencia a la tracción de al menos aproximadamente 0,15 kN cm⁻² en una fracción sólida representativa del comprimido, según se reivindica en el documento WO 2004/010997.

5 Se prefiere particularmente que no haya revestimiento presente sobre la formulación de comprimido de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, el comprimido de liberación extendida de la invención puede comprender un revestimiento no funcional. Un revestimiento no funcional puede comprender un componente de polímero, por ejemplo HPMC, opcionalmente con otros ingredientes,
10 por ejemplo, uno o más plastificantes, colorantes, etc. La expresión "no funcional" en el presente contexto significa que no tiene un efecto sustancial sobre las propiedades de liberación del comprimido, y el revestimiento tiene otro propósito útil. Por ejemplo, este revestimiento puede impartir un aspecto distintivo al comprimido, proporcionar protección contra los roces durante el envasado y transporte, mejorar
15 la facilidad del tragado y/o tener otros beneficios. Debe aplicarse un revestimiento no funcional en una cantidad suficiente para proporcionar una cobertura completa del comprimido. De forma típica, una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de forma más típica una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en peso del comprimido, como un todo, resulta adecuada.

20 Los comprimidos de la presente invención pueden ser de cualquier tamaño y forma adecuados, por ejemplo, redondos, ovales, poligonales o en forma de almohada, y, opcionalmente, tener marcas no funcionales sobre la superficie. De acuerdo con la presente invención, se prefiere que los comprimidos de liberación extendida sean
25 blancos a blancuzcos, y de forma oval o redonda, biconvexa.

Los comprimidos de la invención pueden envasarse en un envase, acompañados de un inserto del envase que proporciona información pertinente como, por ejemplo, información sobre la dosificación y la administración, contraindicaciones,
30 precauciones, interacciones del fármaco y reacciones adversas.

La presente invención se dirige, además, al uso de la formulación de comprimidos de liberación extendida de acuerdo con la presente invención, para preparar una composición médica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y las
35 complicaciones o trastornos asociados con ella.

Además, la presente invención se dirige, preferiblemente, a un método para fabricar las formulaciones de liberación extendida mediante un proceso de compresión directa, que comprende las etapas de

5

(1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante su premezcla con una porción de polímero(s) que se hincha(n) en agua y/u otro(s) excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

10

(2) premezclar la trituración del Ingrediente activo de la etapa (1), la porción principal del(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;

15

(3) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;

20

(4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y

(5) formar comprimidos de la mezcla final mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

25

Por tanto, los comprimidos se fabrican a través de un proceso de compresión directa que se aplica a ambos tipos de comprimidos de matriz de liberación extendida de pramipexol. Para lograr una uniformidad de contenido adecuada en esta formulación de baja carga de fármaco, el ingrediente activo preferiblemente se tritura con husillos. Preferiblemente la distribución del tamaño de partícula de la sustancia fármaco triturada con husillos, según se determina mediante difracción por láser utilizando un sistema dispensador seco, se caracteriza porque una fracción de partículas de 90% (en v/v) es menor que 100 μm , más preferiblemente una fracción de partículas de 90% (en v/v) es menor que 75 μm en

30

35

58
58

diámetro.

También pueden aplicarse otros procesos para la fabricación de comprimidos de liberación extendida de pramipexol, como la granulación en húmedo convencional y la compactación con rodillos. En el caso de la granulación en húmedo, el pramipexol se granula, preferiblemente, con cargas adecuadas como, por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato o fosfato de calcio dibásico anhidro, y agentes aglutinantes en húmedo como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, copovidona y pasta de almidón, conduciendo a un concentrado de ingrediente activo, que después de secar y tamizar en seco se mezcla con la fracción principal de excipientes formadores de gel, como todos los principios retardadores descritos anteriormente. En el caso de la compactación con rodillos o, en otras palabras, granulación en seco, una premezcla de pramipexol con parte de los excipientes utilizados en el proceso de compresión directa, o la mezcla completa que contiene todos los excipientes, se procesa a través de un compactador de rodillos convencional para formar cintas, que después se tamizan para formar gránulos que se mezclan adicionalmente, por último, con otros excipientes, como deslizantes, lubricantes y antiadherentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra una realización preferida del proceso de fabricación por compresión directa de acuerdo con la presente invención;

la figura 2 es una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de una formulación de comprimidos de matriz de acuerdo con la presente invención, que contiene 4% en peso de carbopol® en tres medios de pH diferentes;

la figura 3 es una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de tres formulaciones en comprimidos de matriz de acuerdo con la presente invención, que contienen 0%, 1% y 4% en peso de carbopol®, respectivamente.

La figura 1 ilustra una realización preferida del proceso de fabricación haciendo referencia a un diagrama de flujo, en el que se muestra, en forma de ejemplo, la

59

fabricación de los comprimidos de liberación extendida de los ejemplos 1 y 2. La figura 1 muestra las etapas del proceso detalladas y los controles dentro del proceso realizados.

- 5 La etapa (1) del proceso está dirigida a la trituración del ingrediente activo, es decir, en el presente caso una sal de pramipexol, el dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, de calidad triturada con husillos, se premezcla con una porción del polímero que se hincha en agua, en este caso almidón pregelatinizado, en un mezclador que se conoce habitualmente. En el diagrama de flujo se utiliza un
- 10 mezclador de calda libre Turbula. El tiempo de mezclado es de varios minutos, en el presente caso preferiblemente 10 min.

- En la etapa (2) del proceso de acuerdo con el diagrama de flujo, se realiza una premezcla, en la que la trituración del ingrediente activo y la porción principal
- 15 de(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y excipientes se premezclan durante varios minutos para obtener una premezcla. En el presente caso, la hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa), la porción principal de almidón de maíz, carbómero 941 y dióxido de silicio coloidal se premezclan durante 5 min en el mezclador Turbula mencionado anteriormente.

- 20 De acuerdo con la siguiente etapa (3) del proceso, puede realizarse, opcionalmente, un tamizado en seco. La premezcla puede tamizarse a mano a través de un tamiz, por ejemplo un tamiz de tamaño de malla de 0,8 mm, para segregar las partículas cohesivas y para mejorar la uniformidad del contenido.

- 25 En la posterior etapa (4) del proceso, la etapa de mezcla principal se realiza de modo que los componentes se mezclan durante varios minutos, preferiblemente 5 min, en el mezclador Turbula después del tamizado. Pueden añadirse opcionalmente otros excipientes en este momento, y en el diagrama de flujo el
- 30 componente de estearato de magnesio se añade a la mezcla principal, y se continúa mezclando durante varios minutos, por ejemplo 3 min, en el mezclador Turbula (mezclado final) para obtener la mezcla final.

- El proceso de la etapa (5) del proceso, de acuerdo con la presente invención, es la
- 35 formación de comprimidos. La mezcla final se comprime en una prensa para

comprimidos adecuada para producir, por ejemplo, comprimidos de matriz de forma oblonga (comprimidos ER = comprimidos de liberación extendida, "extended release tablets"). Para controlar y mantener la calidad requerida, los comprimidos de matriz obtenidos se someten a los siguientes controles dentro del proceso: masa
5 del comprimido, dureza, altura del comprimido y friabilidad.

Los comprimidos de liberación extendida de pramipexol de la presente invención obtenidos pueden entonces introducirse, por ejemplo, en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE). Los frascos se cierran herméticamente con tapones de rosca
10 y se etiquetan de forma apropiada, realizándose todas las actividades de envasado y etiquetado según el reglamento de cGMP. Como alternativa, puede utilizarse un envase de tipo blíster, por ejemplo, utilizando blísteres de aluminio/lámina de aluminio.

15 La figura 2 representa una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de una formulación de comprimidos de matriz de acuerdo con la presente invención. El comprimido de matriz contiene 4% en peso de carbopol®. La composición detallada se proporciona en el Ejemplo 2 y corresponde a la formulación mencionada anteriormente de acuerdo con la presente invención. Se muestran las
20 características de liberación del comprimido de matriz en tres medios de pH diferentes, es decir, en tampón fosfato 0,05 M, pH = 6,8, n = x, en jugo gástrico simulado, pH = 1,2, n = x, y en tampón McIlvaine, pH = 4,5, n = x (x...representa el número de unidades ensayadas). El valor del porcentaje del ingrediente activo liberado se representa gráficamente frente al tiempo (horas).

25 La figura 3 representa una gráfica que ilustra los perfiles de disolución de tres formulaciones en comprimidos de matriz de acuerdo con la presente invención. Los comprimidos de matriz no contienen carbopol®, o contienen carbopol® al 1% o al 4%, respectivamente, y sus composiciones detalladas se indican en los ejemplos 1, 2 y
30 4. El medio es un tampón fosfato 0,05 M, pH = 6,8. El valor del porcentaje del ingrediente activo liberado se representa gráficamente frente al tiempo (horas).

Las figuras 2 y 3 muestran una característica de liberación *in vitro* independiente del pH en el intervalo de pH 1 a 7,5 en el caso de que carbopol® no esté presente, y
35 una característica de liberación dependiente del pH, donde la característica de

liberación en el intervalo de pH < 4,5 es más rápida en el caso de que carbopol® esté presente. Un aumento en la cantidad de carbopol® conduce a una disminución de la velocidad de liberación.

5 Las ventajas de la presente invención son múltiples:
De acuerdo con la presente invención, se encuentran disponibles comprimidos de liberación extendida que contienen pramipexol o su sal que muestran diferentes perfiles de liberación *in vitro*. Es posible seleccionar una característica de liberación adaptada a las necesidades, síntomas y cuadro clínico del paciente observados.

10 La indicación principal del pramipexol, la enfermedad de Parkinson, es una afección que se va haciendo más prevalente según avanza la edad y, a menudo, viene acompañada de un declive en la memoria. Por tanto, los comprimidos de matriz de acuerdo con la presente invención que proporcionan una liberación extendida o
15 lenta de pramipexol, o su sal, permiten simplificar el programa de administración del paciente reduciendo la cantidad de tomas diarias recomendadas y mejora el cumplimiento por parte del paciente, particularmente importante para los pacientes ancianos. La formulación de comprimidos de liberación extendida de la invención proporciona una dosis diaria que se administra, preferiblemente, de una vez.

20 Además, los comprimidos de la presente invención pueden fabricarse a través de un proceso de compresión directa, de granulación en húmedo o en seco que se aplica a ambos tipos de comprimidos de matriz de liberación extendida.

25 La invención descrita se ilustra con los ejemplos que aparecen a continuación, de los que pueden extraerse diversas otras realizaciones y que serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la presente memoria descriptiva. Sin embargo, se indica expresamente que se pretende que los ejemplos y la descripción sean sólo una ilustración y no deben considerarse como restricción de la invención.

30 Ejemplos
De acuerdo con la presente invención se fabrican comprimidos de liberación extendida de pramipexol. Los comprimidos de los ejemplos son comprimidos blancos a blancuzcos, tienen una forma oblonga biconvexa y unas dimensiones de
35 14 x 6,8 mm. Se pretende que los comprimidos se administren por vía oral, y no

deben dividirse por la mitad. Los comprimidos de pramipexol de los ejemplos contienen 0,75 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, que corresponden a 0,524 mg de la base libre anhidra de pramipexol.

5 **Ejemplo 1**

En la tabla 1 se muestra una realización de la composición cualitativa y cuantitativa de comprimidos de liberación extendida de pramipexol de acuerdo con la presente invención.

TABLA 1: Composición cualitativa y cuantitativa de un comprimido de liberación extendida de pramipexol

Ingrediente	mg por 0,75 mg de comprimido	Función	Referencia a los patrones
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	0,750	Ingrediente activo	Patrón de la empresa
Hipromelosa 2208 (Methocel K 15 M)	157,500	Agente de hinchamiento	Ph.Eur. / USP
Almidón Pregelatinizado (Starch 1500)	185,100	Carga	Ph.Eur. / NF
Carbómero 941 (Carbopol® 71 G)	3,500	Agente gelificante	Ph.Eur. / NF
Dióxido de silicio coloidal	1,400	Deslizante	Ph.Eur. / NF
Estearato de magnesio	1,750	Lubricante	Ph.Eur. / NF
Total	350,000		

Ejemplo 2

En la tabla 2 se muestra otra realización de la composición cualitativa y cuantitativa de comprimidos de liberación extendida de pramipexol de acuerdo con la presente invención.

5

TABLA 2: Composición cualitativa y cuantitativa de un comprimido de liberación extendida de pramipexol

Ingrediente	mg per 0,75 mg de comprimido	Función	Referencia a los patrones
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	0,750	Ingrediente activo	Patrón de la empresa
Hipromelosa 2208 (Methocel K 15 M)	157,500	Agente de hinchamiento	Ph.Eur. / USP
Almidón Pregelatinizado (Starch 1500)	174,600	Carga	Ph.Eur. / NF
Carbómero 941 (Carbopol® 71 G)	14,000	Agente gelificante	Ph.Eur. / NF
Dióxido de silicio coloidal	1,400	Deslizante	Ph.Eur. / NF
Estearato de magnesio	1,750	Lubricante	Ph.Eur. / NF
Total	350,000		

10 **EJEMPLO 3**

La fórmula del lote de dos formulaciones en comprimidos de pramipexol del ejemplo 1 y 2 aparece en la tabla 3. El tamaño del lote de la mezcla final corresponde a un tamaño del lote de 2000 comprimidos.

Tabla 3: Composición por lote de comprimidos ER de pramipexol de 0,75 mg

Ingrediente	Gramos por lote Ejemplo 1	Gramos por lote Ejemplo 2
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	1,500	1,500
Hipromelosa 2208	315,000	315,000
Almidón Pregelatinizado	370,200	349,200
Carbómero 941	7,000	28,000
Dióxido de silicio coloidal	2,800	2,800
Estearato de magnesio	3,500	3,500
Masa total	700,000	700,000

5 **Ejemplo 4**

El siguiente ejemplo muestra una formulación de comprimidos de pramipexol que corresponde a la formulación a), que proporciona una característica de liberación independiente en el intervalo de pH de 1 a 7,5.

10 **Tabla 4**

Constituyentes	mg/comprimido
Dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, triturado con husillos	0,750
Hipromelosa 2208 (Methocel K 100 M)	175,000
Almidón pregelatinizado	170,400
Dióxido de silicio coloidal	2,100
Estearato de magnesio	1,750
Peso total del comprimido de matriz	350,000

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz, comprendiendo la matriz al menos dos polímeros que se hinchan en agua, donde uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado y donde el otro de dichos polímeros es un polímero aniónico.
2. La formulación de comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico se selecciona del grupo de polímeros del ácido acrílico opcionalmente reticulados, polímeros del ácido metacrílico, alginatos y carboximetilcelulosa.
3. La formulación de comprimido de liberación extendida de la reivindicación 2, en la que el polímero aniónico es un polímero de ácido acrílico reticulado, y en la que el contenido del polímero de ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 25% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 15% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso.
4. La formulación de comprimido de liberación extendida de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un polímero que se hincha en agua que no es almidón pregelatinizado o un polímero aniónico y que se selecciona preferiblemente entre hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
5. La formulación de comprimido de liberación extendida de la reivindicación 4, en la que el polímero que se hincha en agua que no es almidón pregelatinizado o un polímero aniónico es hidroxipropil metilcelulosa y donde el contenido de hidroxipropil metilcelulosa en la matriz es de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 75% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 65% en peso.
6. La formulación de comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que la matriz comprende aproximadamente:
- (a) pramipexol o una sal del mismo de 0,05 a 5% en peso
 - (b) polímero(s) aniónico(s) que se hincha(n) en agua de 0,25 a 25% en peso
 - (c) polímero(s) que se hincha(n) en agua distintos de (b) de 10 a 75% en

66
66

(d) excipientes adicionales

peso
hasta 100% en
peso

5 7. Una formulación de comprimidos de liberación extendida que
comprende pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una
matriz que comprende

10 (a) al menos almidón pregelatinizado como polímero que se hincha en
agua y opcionalmente excipientes, proporcionando el comprimido
resultante una característica de liberación *in vitro* independiente del pH
en el intervalo de pH 1 a 7,5 o

15 (b) al menos almidón pregelatinizado como polímero que se hincha en
agua, un polímero aniónico que se hincha en agua y opcionalmente
excipientes, proporcionando el comprimido resultante una
característica de liberación dependiente del pH con una característica
de liberación más rápida en el intervalo de pH < 4,5, y una
característica de liberación más lenta y adicional independiente del pH
en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.

20 8. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo
con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 6 a 7, en la que uno o más de los
polímeros que se hinchan en agua adicionales se seleccionan entre el grupo
consistente en hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa
sódica y alginato sódico.

25 9. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo
con la reivindicación 7 u 8, en la que la matriz comprende o consiste esencialmente
en hidroxipropil metilcelulosa y excipientes, donde la cantidad de hidroxipropil
metilcelulosa varía de 10 a 75%, preferiblemente de 25 a 65% en peso, y la
30 cantidad de excipientes varía de 25 a 90%, preferiblemente de 35 a 75% en peso.

35 10. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo
con cualquier reivindicación anterior, en la que el polímero aniónico es un
polimerizado de ácido acrílico que se selecciona entre las series de carbómeros o
carbopol®.

67

11. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el polimerizado de ácido acrílico está presente en el intervalo de 0,25 a 25% en peso, preferiblemente de 0,5 a 15% en peso, siendo el intervalo más preferido de 1 a 10% en peso.

12. Una formulación de comprimidos de liberación extendida, en la que la cantidad contenida de pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es suficiente para proporcionar una dosis diaria administrada de una vez.

10

13. Método para fabricar la formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, mediante un proceso de compresión directa que comprende las etapas de

15 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante su premezcla con una porción de polímero(s) que se hincha(n) en agua y/u otro(s) excipiente(s) en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;

20

(2) premezclar la trituración del ingrediente activo de la etapa (1), la porción principal del(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipientes en un mezclador para obtener una premezcla;

25

(3) opcionalmente tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz para segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido;

(4) mezclar la premezcla de la etapa (2) o (3) en un mezclador, opcionalmente mediante la adición del resto de los excipientes a la mezcla y continuar el mezclado; y

30

(5) formar comprimidos de la mezcla final mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

35

14. Método para fabricar la formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 anteriores, mediante un proceso de granulación en húmedo que comprende las etapas de

- 5 (1) producir una trituración del ingrediente activo, en la que el ingrediente activo es pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante su mezcla con una porción de los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
- 10 (2) granular la trituración del ingrediente activo de la etapa (1) mediante la adición de un líquido de granulación, preferiblemente agua;
- (3) secar los gránulos de la etapa (2) en un secador de lecho fluido o en una estufa de secado;
- 15 (4) mezclar los gránulos secos de la etapa (3) con el(los) polímero(s) que se hincha(n) en agua y/o excipiente(s) en un mezclador para obtener la mezcla final;
- 20 (5) formar comprimidos de la mezcla final de la etapa (4) mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

15. Método para fabricar la formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 anteriores, mediante un proceso de granulación en seco que comprende las etapas de

- (1) mezclar el ingrediente activo pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una porción de las cargas o todos los excipientes en un mezclador, en donde se tritura el pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente se tritura con husillos, antes del uso;
 - 30 (2) compactar la mezcla de la etapa (1) en un compactador de rodillos adecuado;
 - (3) reducir las cintas obtenidas durante la etapa (1) a pequeños gránulos mediante unas etapas de trituración o tamizado adecuadas;
 - 35
-

(4) opcionalmente mezclar los gránulos de la etapa (3) con el resto de los excipientes en un mezclador para obtener la mezcla final;

- 5 (5) formar comprimidos de los gránulos de la etapa (3), o de la mezcla final de la etapa (4), mediante su compresión en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos de matriz.

- 10 16. Uso de una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 12, para preparar una composición médica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y las complicaciones o trastornos asociados con ella.
-

RESUMEN

La invención se refiere a una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipaxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz, comprendiendo la matriz al menos dos polímeros que se hinchan en agua, donde uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado y donde el otro de dichos polímeros es un polímero aniónico.

5

Fig. 1

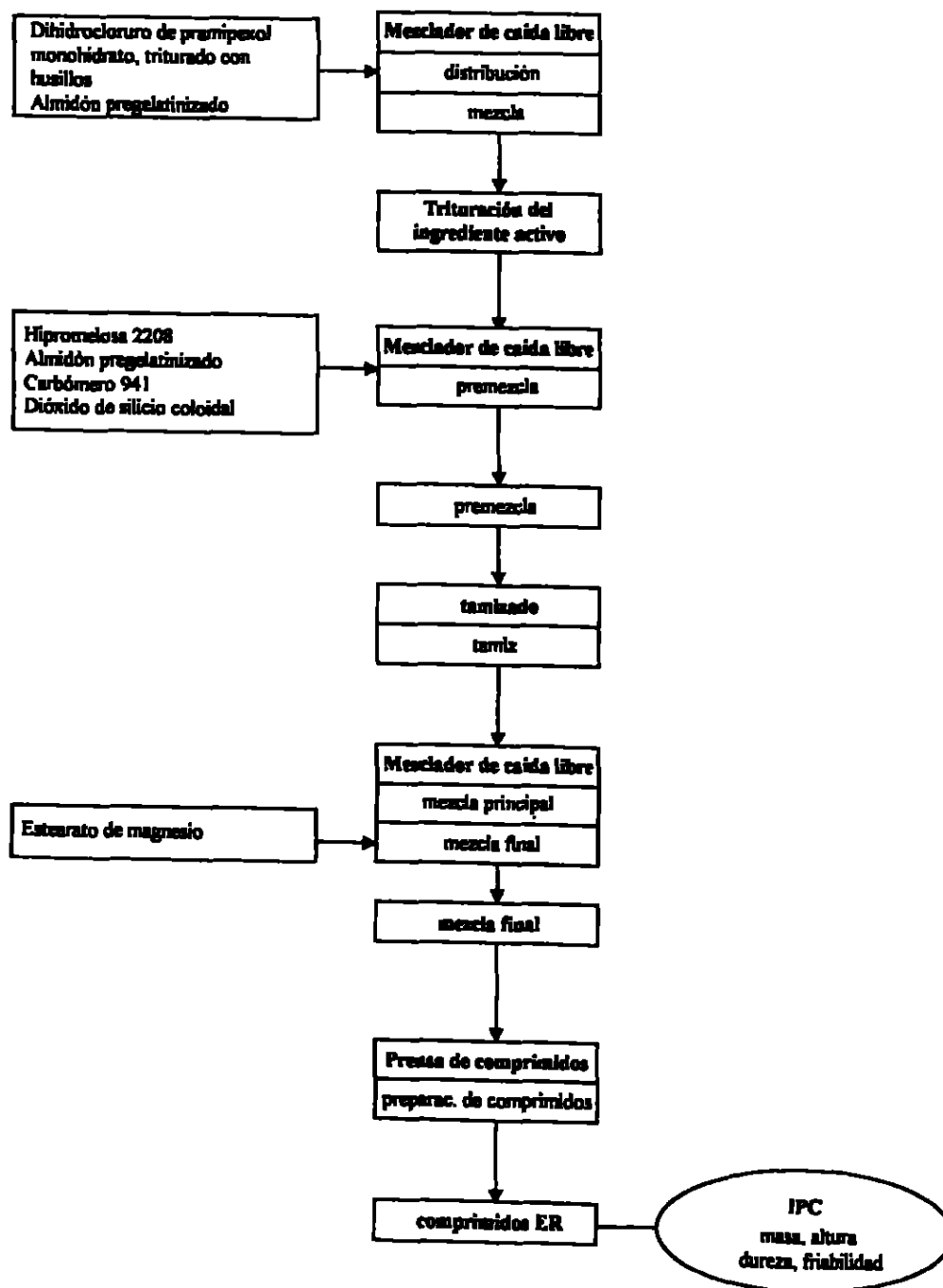


Fig. 2

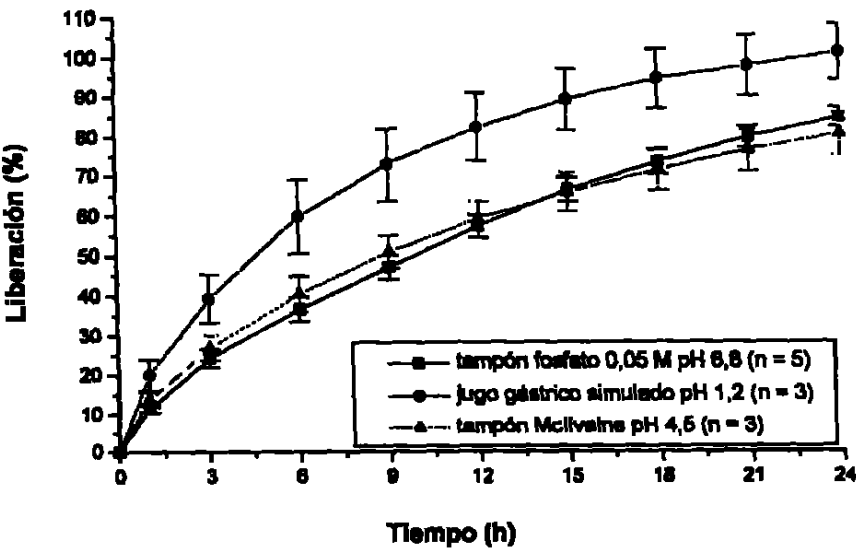
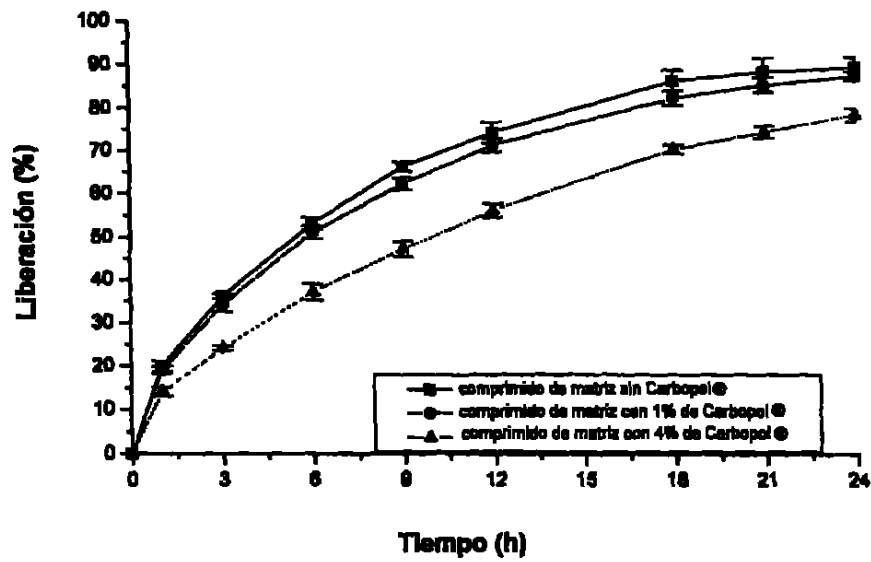


Fig. 3



		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07012642 (22) Fecha de solicitud: 08/02/2007 (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 04019248.6 13/08/2004 EP		(51) Int Cl: A61K 9/20 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13/03/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/07/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/053610		(87) Publicación Internacional Fecha: 18/02/2006 N° publicación: WO 2006/015944 A2	
(54) Título: FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA QUE CONTIENE PRAMIPEX L O UNA SAL FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, UN METODO PARA SU FABRICACION Y SU USO.			

Reivindicación(es):

- Una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz, comprendiendo la matriz al menos dos polímeros que se hinchan en agua, donde uno de dichos polímeros es almidón pregelatinizado y donde el otro de dichos polímeros es un polímeros aniónico.
- La formulación de comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico se selecciona del grupo de polímeros del ácido acrílico opcionalmente reticulados, polímeros del ácido metacrílico, alginatos y carboximetilcelulosa.
- La formulación de comprimido de liberación extendida de la reivindicación 2, en la que el polímero aniónico es un polímero ácido acrílico reticulado, y en la que el contenido del polímero de ácido acrílico opcionalmente reticulado, y en la que el contenido del polímero de ácido acrílico opcionalmente reticulado en la matriz es de aproximadamente 0,25 en peso a aproximadamente 25% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 15% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso.
- La formulación de comprimido de liberación extendida de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un polímero aniónico y que se selecciona preferiblemente entre hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- La formulación de comprimido de liberación extendida de la reivindicación 4, en la que el polímero que se hincha en agua que no es de almidón pregelatinizado o un polímero aniónico es hidroxipropil metilcelulosa y donde el contenido de hidroxipropil metilcelulosa en la matriz es de aproximadamente 10% en peso aproximadamente 75% en

peso, y preferiblemente de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 65% en peso.

- La formulación de comprimidos de liberación extendida de la reivindicación 1, en la que la matriz comprendida aproximadamente:
 - pramipexol o una sal De 0,05 a 5% en peso del mismo
 - polímero(s) De 0,25 a 25% en peso aniónico(s) que se hincha(n) en agua
 - polímero(s) que se hincha(n) en agua distinto(s) de (b) De 10 a 75% en peso
 - excipientes Hasta 100% en peso adicionales
- Una formulación de comprimidos de liberación extendida que comprende pramipexol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una matriz que comprende
 - al menos almidón pregelatinizado como polímero que se hincha en agua y opcionalmente excipientes, proporcionando el comprimido resultante una característica de liberación *in vitro* independiente del pH en el intervalo de pH 1 a 7,5 o
 - al menos almidón pregelatinizado como polímero que se hincha en agua, un polímero aniónico que se hincha en agua y opcionalmente excipientes, proporcionando el comprimido resultante una característica de liberación independiente del pH con una característica de liberación más rápida en el intervalo de pH < 4,5, y una característica de liberación más lenta y adicional independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.

74
74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-012642- -00000-0000
Fec: 2007-02-03 17:28:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYII
Ene: 378 FASENACIONALJ
Act: 411 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 8,133
FECHA : ENERO 29 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272339	29/01/2007	54,580,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

CON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0040 09255 841 064 0



75

Industria y Comercio

SUPERINTENDEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-012642-00000-0000
Fec: 2007-02-08 17:28:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTENY
Ext: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 74

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: [Firma]
Fecha: Febrero 8/07.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

76

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	7 12642
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/053610
	Fecha inicio fase nacional	13/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3496

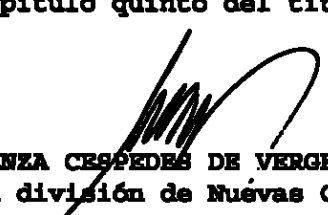
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CEPEDAZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 MAR. 2007
lerazo