



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
  
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 334 061**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06801521 .3**

(96) Fecha de presentación : **15.08.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1917014**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

(54) Título: **Neurorrestauración con pramipexol R(+) .**

(30) Prioridad: **15.08.2005 US 708213 P**

(73) Titular/es: **University of Virginia Patent Foundation  
250 West Main Street, Suite 300  
Charlottesville, Virginia 22902, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.03.2010**

(72) Inventor/es: **Bennett, James, P., Jr.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.03.2010**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 334 061 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Neurorrestauración con pramipexol R(+).

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de pramipexol (2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-propilaminobenzatiazol) y sus análogos y derivados para restaurar la función del tejido neuronal, muscular (cardíaco y estriado) y/o retinal. Más particularmente, la invención se refiere al uso del estereoisómero R-(+)-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-propilaminobenzatiazol) sustancialmente puro y sus sales farmacológicamente aceptables, para restaurar la función del tejido neuronal, muscular (cardíaco y estriado) y/o retinal, y sus formulaciones.

### Antecedentes de la invención

15 Muchas enfermedades cerebrales degenerativas de niños y adultos se producen debido a la muerte prematura de neuronas vulnerables, lo que da lugar a varios fenotipos y síntomas clínicos. Si bien se han hecho importantes esfuerzos para desarrollar terapias que retarden estos procesos neurodegenerativos, se han formulado pocas terapias que permitan la neurorrestauración y, por lo tanto, una mejora de los síntomas clínicos, en lugar de simplemente retardar el deterioro de la función.

20 Las enfermedades neurodegenerativas (NDD), como el mal de Alzheimer (AD) y el mal de Parkinson (PD), surgen de la pérdida acelerada de ciertas poblaciones de neuronas en el cerebro. El PD y el AD generalmente aparecen de manera esporádica sin patrones de herencia mendeliana evidentes, pero pueden mostrar sesgos maternos. Si bien existen formas heredadas de NDD, raras o poco comunes, en adultos, la relevancia de la patogénesis en estas variantes 25 genéticas autosomales, con respecto a las formas esporádicas que ocurren con una frecuencia mucho mayor, ha sido objeto de un intenso debate.

30 Las pruebas acumuladas sugieren que un componente etiológico primario de la NDD adulta esporádica es de hecho la disfunción mitocondrial y el resultante estrés oxidativo celular aumentado. Los cerebros con PD y AD y los tejidos no pertenecientes al SNC muestran reducciones en la actividad de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria. Cuando se amplifican selectivamente en modelos celulares citoplasmáticos híbridos ("células hibridas"), los genes mitocondriales de pacientes con PD (Swerdlow, *et al.*, Exp Neurol., 153:135-42 (1998)) y AD (Swerdlow, *et al.*, Exp Neurol., 153:135-42 (1997)) recapitulan el déficit de ETC, producen un mayor estrés oxidativo, y exhiben una variedad de otras disfunciones celulares y mitocondriales significativas. Estos estudios sugieren que los compuestos 35 que alivian el estrés oxidativo mediante el secuestro de los radicales libres de oxígeno pueden funcionar como agentes neuroprotectores para estas enfermedades (Beal, Exp Neurol., 153:135-42 (2000)).

40 El estrés oxidativo también se ha asociado con el trastorno neurodegenerativo fatal, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). La ALS, también conocida como mal de Lou Gehrig, es un trastorno neurodegenerativo fatal y progresivo, que involucra a las neuronas motoras del córtex, el tronco cerebral y la médula espinal. Es una enfermedad degenerativa de las neuronas motoras superiores e inferiores que provoca debilidad progresiva de los músculos voluntarios y finalmente la muerte. El comienzo de la enfermedad generalmente se produce en la cuarta o quinta década de vida y los pacientes afectados sucumben entre 2 y 5 años después del comienzo de la enfermedad. La ALS ocurre tanto en formas esporádicas como familiares.

45 Aproximadamente el 10% de todos los pacientes con ALS son casos familiares, de los cuales el 20% tienen mutaciones en el gen superóxido dismutasa 1 (SOD 1) (conocido anteriormente como Cu, Zn-SOD), lo que sugiere que una enzima Cu, Zn-SOD con funcionamiento anormal puede tener un papel pivotante en la patogénesis y el avance de la esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS). Se cree que el aumento en la generación de radicales libres de oxígeno, especialmente radicales hidroxilo, por el mutante SOD 1, inicia la secuencia de eventos que llevan a la muerte de neuronas motoras en la FALS. Esta hipótesis se sustenta en informes recientes de que la transfección de células precursoras neuronales con el SOD 1 mutante provoca el aumento en la producción de los radicales hidroxilo y un aumento en el promedio de la muerte celular por apoptosis. Además se ha sugerido que el estrés oxidativo también es responsable por la muerte neuronal motora en las formas esporádicas de la ALS.

55 Las investigaciones recientes revelan que un posible acontecimiento incitador en la muerte neuronal prematura que se asocia con la ALS es la presencia de genes mitocondriales mutados (ADN mitocondrial, ADNmt). Estas mutaciones de ADNmt provocan anomalías en las sendas de producción de energía en la mitocondria, lo que resulta en una generación excesiva de derivados de oxígeno dañinos conocidos como "especie de oxígeno reactivo" (ROS), inclusive las especies llamadas "radicales libres de oxígeno". Cuando la producción de ROS excede la capacidad de los mecanismos celulares para retirar/dejar inactivo el ROS, se produce la afección conocida como "estrés oxidativo".

Actualmente no existe ningún agente terapéutico capaz de una restauración celular generalizada en las condiciones antes descritas.

65 Existe la necesidad de composiciones y procedimientos útiles para restaurar las funciones neurológicas y motoras en pacientes que sufren de enfermedades neurodegenerativas como la ALS.

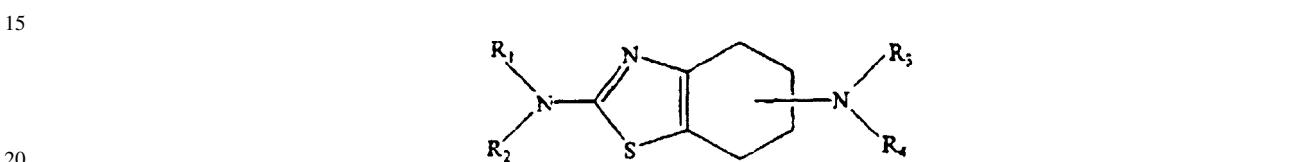
# ES 2 334 061 T3

Por lo tanto, es un objetivo de la invención proporcionar composiciones útiles para restaurar las funciones neurológicas y motoras en pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas y procedimientos de utilización de estas.

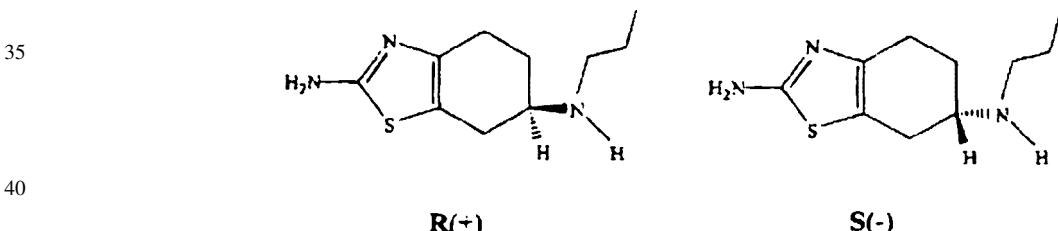
## Resumen de la invención

En la presente memoria se describen formulaciones y sus procedimientos de utilización de las mismas para restaurar la función del tejido neuronal, muscular (cardíaco y estriado) y/o retinal en niños y adultos afectados por enfermedades neurodegenerativas crónicas, como trastornos del movimiento neurodegenerativos como ataxias, trastornos convulsivos, enfermedades de la neurona motora y trastornos desmielinizantes inflamatorios. Los ejemplos de trastornos incluyen el mal de Alzheimer (AD), el mal de Parkinson (PD) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

El procedimiento implica administrar una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de un tetrahidrobenzotiazol que tiene la fórmula que se indica a continuación.



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y el grupo NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> está en la posición 6. En una realización, el tetrahidrobenzotiazol es el enantiómero R(+) de pramipexol en combinación con el enantiómero S(-) de pramipexol. En otra realización, el tetrahidrobenzotiazol es una formulación sustancialmente pura de pramipexol R(+), o análogos, derivados y homólogos biológicamente activos de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. En otra realización, el tetrahidrobenzotiazol es el enantiómero de pramipexol R(+), o análogos, derivados y homólogos biológicamente activos de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, sustancialmente libres del enantiómero S(-). Las fórmulas estructurales de los enantiómeros R(+) y S(-) de pramipexol se indican a continuación.



45 Las composiciones se pueden formular para una liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye la liberación prolongada, liberación retardada y/o liberación pulsátil. Las composiciones se pueden administrar por varias vías, inclusive administración tópica, transdérmica, enteral y parenteral (es decir, intravenosa, subcutánea o intramuscular). Las formas de dosificación oral apropiadas incluyen cápsulas de gelatina y sin gelatina, comprimidos, comprimidos oblongos, polvos, pastillas, píldoras, pastillas para chupar, jarabes, soluciones, suspensiones y emulsiones. Las composiciones también se pueden implantar para una liberación inmediata y/o modificada.

50 El pramipexol R(+) se administra generalmente en dosis comprendidas entre 0,1-300 mg/kg/día, preferentemente 0,5-50 mg/kg/día y más preferentemente 1-10 mg/kg/día para administración oral. Las dosis diarias totales administradas oralmente, generalmente están comprendidas entre 10 mg y 500 mg. De manera alternativa, el pramipexol R(+) se puede administrar parenteralmente a seres humanos con lesión cerebral aguda en dosis únicas comprendidas entre 10 mg y 100 mg, y/o mediante infusiones intravenosas continuas comprendidas entre 10 mg/día y 500 mg/día.

## Descripción detallada de la invención

### I. Definiciones

Como se utiliza en la presente memoria, “neurorestaurativo” se refiere a las mejoras en los déficits neurales, la función retinal y/o la función motora.

65 Como se utiliza en la presente memoria, un “análogo” de un compuesto químico es un compuesto que, por ejemplo, se parece a otro en estructura pero no necesariamente es un isómero (por ejemplo, el 5-fluorouracilo es un análogo de timina).

## ES 2 334 061 T3

Como se utiliza en la presente memoria, un “derivado” de un compuesto se refiere a un compuesto químico que se puede producir a partir de otro compuesto de estructura similar en una o más etapas. Los derivados generalmente implican la adición y/o modificación de uno o más grupos funcionales en el compuesto original.

5 Como se utiliza en la presente memoria, un “prospecto” se refiere a una publicación, una grabación, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que se pueda utilizar para comunicar la utilidad de la composición de la invención en el kit para aliviar varias enfermedades o trastornos aquí enumerados. Opcionalmente, o de manera alternativa, el material instructivo puede describir uno o más procedimientos para aliviar las enfermedades o trastornos en una célula o tejido de un mamífero. El material instructivo del kit puede, por ejemplo, estar adherido a un recipiente que contiene 10 el compuesto identificado o se lo puede empacar junto con un recipiente que contiene el compuesto identificado. De manera alternativa, el material instructivo se puede empacar separado del contenedor con la intención de que el destinatario utilice el material instructivo y el compuesto de manera coordinada.

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término “agente neuroprotector” se refiere a un agente que impide o retarda el avance de la degeneración neuronal y/o impide la muerte de células neuronales.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “esencialmente libre de”, se refiere a un exceso enantiomérico mayor al 80%, preferentemente mayor al 90%, más preferentemente mayor al 95%, y aún más preferente mayor al 98%.

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término “halógeno” o “halo” se refiere a bromo, cloro, fluoro y yodo.

El término “haloalquilo” como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un radical alquilo que incluye al menos un sustituyente halógeno, por ejemplo, clorometilo, fluoroetilo o trifluorometilo y similares.

25 El término “alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>n</sub>” donde n es un entero, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre uno y el número especificado de átomos de carbono. Generalmente, los grupos alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, aunque no taxativamente, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

30 El término “alqueniloC<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>” donde n es un entero, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo olefínicamente insaturado lineal o ramificado que tiene entre 2 y el número especificado de átomos de carbono y al menos un enlace doble. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, aunque no taxativamente, 1-propenilo, 2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1 -butenilo, hexenilo, pentenilo y similares.

35 El término “cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>n</sub>” se refiere a alcanos cíclicos. Los alcanos cíclicos ejemplares incluyen, aunque no taxativamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término “sustituido opcionalmente” se refiere a un número de cero a cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan cada uno independientemente. Cada uno de los sustituyentes seleccionados independientemente puede ser igual o diferente a los otros sustituyentes.

45 Como se utiliza en la presente memoria, el término “estereoisómeros” se refiere a compuestos hechos de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen estructuras espaciales diferentes que no son intercambiables. Las estructuras en tres dimensiones se llaman configuraciones. Como se utiliza en la presente memoria, el término “enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles una con la otra. Como se utiliza en la presente memoria, el término “isómero óptico” es equivalente al término “enantiómero”. Los términos “racemato”, “mezcla racémica” o “modificación racémica” se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

50 El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que se encuentran unidos cuatro grupos diferentes, como se distinguen desde los centros proquirales. El término “enriquecimiento enantiomérico” como se utiliza en la presente memoria, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con otro. Un entendido en la técnica puede determinar fácilmente el enriquecimiento enantiomérico utilizando técnicas y procedimientos estándar, como gas o cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna quiral. Los entendidos en la técnica conocen la elección apropiada de la columna quiral, los eluyentes y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico, utilizando técnicas estándar conocidas en el arte, como las que describe J. Jacques, *et al.*, “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981. Los ejemplos de resoluciones incluyen la recristalización de sales/derivados diastereoméricos y/o cromatografía quiral preparativa.

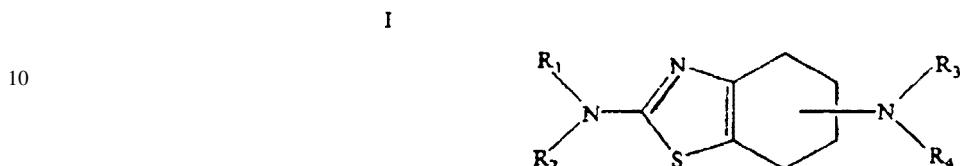
60

65

## II. *Composiciones*

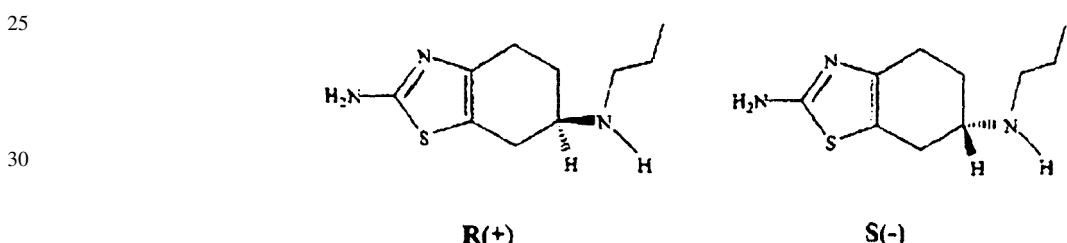
## A. Tetrahidrobenzotiazoles

- 5 El tetrahidrobenzotiazol tiene la fórmula química que se indica a continuación.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y el grupo NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> está en la posición 6. En otra realización  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  son H,  $R_3$  es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y el grupo NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> está en la posición 6. En otra realización el compuesto tiene la estructura general de la fórmula I, donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno H y  $R_3$  y  $R_4$  son H o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. El pramipexol es donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno H y uno de  $R_3$  y  $R_4$  es H y el otro es n-propilo.

El pramipexol (PPX, 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-propilaminobenzotiazol) existe como dos estereoisómeros:



- 35 El pramipexol R(+) es soluble en agua y es estable en soluciones acuosas.

En una realización, la composición contiene el enantiómero R(+) de pramipexol, solo o en combinación con el enantiómero S(-) de pramipexol, o sales farmacéuticamente aceptables de este. En otra realización, el exceso enantiomérico del enantiómero R(+) es mayor al 80%, preferentemente mayor a 90%, más preferentemente mayor al 95% y aún más preferente mayor al 99%.

El enantiómero S(-) es un agonista potente de la familia D2 de receptores de dopamina y se utiliza ampliamente en la gestión sintomática del PD. La síntesis, formulación y administración de pramipexol se describen en las patentes estadounidenses Nos. 4,843,086 y 4,886,812 de Griss *et al.* y 5,112,842 de Zierenberg *et al.* Varios grupos han mostrado que el PPX S(-) es neuroprotector en modelos celulares y animales de estrés oxidativo, inclusive la toxicidad del MPTP a las neuronas dopamina (ver las patentes estadounidenses Nos. 5,650,420 y 6,156,777 de Hall *et al.*). El PPX S(-) también reduce el estrés oxidativo producido por la neurotoxina parkinsoniana y el inhibidor de complejo ETC I metilpiridinio (MPP+), tanto en *in vitro* como *in vivo*, y puede bloquear la apertura del poro de transición mitocondrial (MTP) inducido por MPP+ y otros estímulos (Cassarino, *et al.*, J. Neurochem., Jul., 71(1), 295-301 (1998)). Se cree que la estructura catiónica lipofílica del PPX permite al PPX ingresar más fácilmente en la mitocondria y que esta propiedad, combinada con el bajo potencial de reducción (320 mV) del PPX, puede ser la responsable de estas propiedades neuroprotectoras deseables.

La dosificación de PPX S(-) es limitada en los seres humanos debido a sus potentes propiedades agonistas de dopamina y por lo tanto limita los niveles de fármaco que se pueden lograr en el cerebro. Debido a que el enantiómero R(+) de PPX tiene una actividad agonista de dopamina muy escasa (Schneider and Mierau, J. Med. Chem. 30:494-498 (1987)), pero puede retener las propiedades moleculares/antioxidantes deseables del PPX S(-), este compuesto puede tener utilidad como un inhibidor efectivo de la activación de cascadas de muerte celular y de la pérdida de viabilidad que ocurre en las enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos se pueden administrar como la base libre. Sin embargo, los compuestos se administran generalmente como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos donde el compuesto original se modifica generando la sal de adición de ácido de este. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no taxativamente, sales minerales o de ácido orgánico de residuos básicos como aminas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Dichas sales no

tóxicas convencionales incluyen, aunque no taxativamente, las sales derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítricos y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, gramático, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico y sales isetiáticas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se pueden sintetizar a partir del compuesto original, que contiene una porción básica, mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estoquiométrica del ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704; y "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002, se incluyen listas de sales apropiadas.

Como se la utiliza en la presente memoria, generalmente la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, apropiados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, coherentes con una relación razonable riesgo/beneficio.

#### B. Combinaciones con otros agentes activos

El tetrahidrobenzotiazol se puede administrar de manera coadyuvante con otros compuestos activos. Los ejemplos incluyen analgésicos, fármacos anti-inflamatorios, antihistaminas, antioxidantes, vitaminas, antivirales, antibióticos, agentes antiangiogénicos, antieméticos, secuestrantes como secuestrantes de cianuro y cianato, y otros fármacos que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Administración coadyuvante significa la administración simultánea de los compuestos, en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada de los compuestos.

#### C. Vehículos, aditivos y excipientes

Las formulaciones se preparan utilizando un "vehículo" farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran son seguros y efectivos y se los puede administrar a una persona sin causar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El "vehículo" incluye todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica además de los ingredientes activos. El término "vehículo" incluye, aunque no taxativamente, diluyentes, aglutinantes, deslizantes, dispersantes, rellenos y composiciones de recubrimiento.

El término "vehículo", como se utiliza en la presente memoria, incluye también todos los componentes de la composición de recubrimiento que puede incluir plastificadores, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y deslizantes.

Los ejemplos de materiales de recubrimiento apropiados incluyen, aunque no taxativamente, polímeros de celulosa como ftalato de acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y resinas metacrílicas que se encuentran disponibles comercialmente bajo las marcas Eudragit® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeina, shellac y polisacáridos. Además, el material de recubrimiento puede contener vehículos convencionales como plastificadores, pigmentos, colorantes, deslizantes, agentes estabilizadores, formadores de poros y tensioactivos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales presentes en la composición incluyen, aunque no taxativamente, diluyentes, aglutinantes, deslizantes, dispersantes, colorantes, estabilizadores y tensioactivos.

Los diluyentes, también llamadas "cargas", generalmente son necesarias para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida con el fin de proporcionar un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de cuentas y gránulos. Los diluyentes apropiados incluyen, aunque no taxativamente, dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolina, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, óxido de titanio, silicato de aluminio magnesio y azúcar impalpable.

Los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida y, de ese modo, asegurar que un comprimido o cuenta o gránulo permanezca intacto después de la formación de las formas de dosificación. Los materiales aglutinantes apropiados incluyen, aunque no taxativamente, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (inclusive sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas

# ES 2 334 061 T3

naturales y sintéticas como acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, incluidos hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, etilcelulosa, y veegum y polímeros sintéticos como ácido acrílico y copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, copolímeros de aminoalquil metacrilato, ácido poliacrílico/ácido polimetracrílico y polivinilpirrolidona.

5 Los deslizantes se utilizan para facilitar la elaboración de comprimidos. Los ejemplos de deslizantes apropiados incluyen, aunque no taxativamente, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietenglicol, talco y aceite mineral.

10 Los desgregantes se utilizan para facilitar la desintegración o “degradación” de la forma de dosificación después de la administración y generalmente incluyen, aunque no taxativamente, almidón, glicolato de almidón sódico, almidón de carboximetil sódico, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil celulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, como polivinilpirrolidona (PVP) reticulada (Poliplasdone XL de GAF Chemical Corp).

15 15 Los estabilizantes se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de los fármacos que incluyen, por ejemplo, reacciones oxidantes.

20 Los tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, anfotéricos o agentes activos superficiales no iónicos. Los tensioactivos aniónicos apropiados incluyen, aunque no taxativamente, los que contienen carboxilato, sulfonato y iones sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, amonio de alquil sulfonatos de cadena larga y alquil aril sulfonatos como dodecilbenceno sulfonato de sodio; sulfosuccinatos de dialquilo sodio, como dodecilibenceno sulfonato de sodio; dialquilo sodio sulfosuccinatos, como bis-(2- etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquil sulfatos como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, aunque no taxativamente, compuestos de 25 amonio cuaternario como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetil bencilo, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoesterato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato PEG-150, monolaurato PEG-400, monolaurato polioxietileno, polisorbatos, octilfeniléter de polioxietileno, cetil éter de PEG-1000, tridecil éter de polioxietileno, butil éter de polipropilenglicol, 30 Poloxamer 401, estearoil de monoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado con polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfotéricos incluyen N-dodecyl-alanina de sodio, N- lauril-beta.-iminodipropionato de sodio, mirisatoanfoacetato, lauril betána y lauril sulfobetaína.

35 Si se desea, las composiciones también pueden contener menores cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, como agentes humectantes o emulsionantes, tintes, agentes tamponantes del pH y conservantes.

En una realización, el tetrahidrobenzotiazol se formula con un vehículo farmacéuticamente aceptable y albumina al 0,1-1/0%. La albumina funciona como tampón y mejora la solubilidad del tetrahidrobenzotiazol.

## 40 D. *Formulaciones de liberación modificada*

Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden formular para una liberación modificada o sostenida. Los ejemplos de las composiciones de liberación modificada incluyen composiciones de liberación prolongada, 45 composiciones de liberación retardada y composiciones de liberación pulsátil.

### i. *Formulaciones de liberación prolongada*

50 Las formulaciones de liberación prolongada generalmente se preparan como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, como se describe en “Remington-The Science and Practice of Pharmacy” (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000). Un sistema de difusión generalmente consiste en dos tipos de dispositivo, dispositivos de depósito y dispositivos de matriz, ambos conocidos y descritos en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan comprimiendo el fármaco con un vehículo polímero de disolución lenta en forma de comprimido. 55 Los tres tipos principales de materiales que se utilizan en la preparación de los dispositivos de matriz, son los plásticos insolubles, los polímeros hidrófilos y los compuestos grasos. Las matrices plásticas incluyen, aunque no taxativamente, metacrilato de metil acrilato-co-metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, aunque no taxativamente, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, CARBOPOL® 934 y óxidos de polietileno. Los compuestos grasos incluyen, aunque no taxativamente, varias 60 ceras como cera carnauba y triestearato de glicerilo.

De manera alternativa, las formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar utilizando sistemas osmóticos o aplicando un recubrimiento semipermeable a la forma de dosificación. En el último caso, el perfil deseado de liberación de fármaco se puede lograr combinando materiales de recubrimiento de baja permeabilidad y alta permeabilidad en una proporción apropiada.

65 Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación de fármacos que se describieron anteriormente se pueden combinar en una forma de dosificación final que comprende una unidad única o múltiples unidades. Los ejemplos

## ES 2 334 061 T3

de unidades múltiples incluyen comprimidos con capas múltiples y cápsulas que contienen comprimidos, cuentas, gránulos, etc.

Se puede agregar una parte de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada ya sea mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata sobre el núcleo de liberación prolongada, utilizando procesos de recubrimiento de compresión o mediante un sistema de unidad múltiple, como una cápsula, que contenga cuentas de liberación inmediata y prolongada.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrófilos se preparan mediante técnicas conocidas comúnmente en el arte, como procesos de compresión directa, de granulación húmeda o granulación seca. Sus formulaciones incorporan generalmente polímeros, diluyentes, aglutinantes y deslizantes así como el ingrediente farmacéuticamente activo. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes como cualquiera de los varios tipos diferentes de almidón, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolina, fosfato de calcio o sulfato, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar impalpable. También son útiles los derivados de la celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos incluyen sustancias como almidón, gelatina y azúcares como lactosa, fructosa y glucosa. Se pueden utilizar las gomas naturales y sintéticas, inclusive acacia, alginatos, metilcelulosa y polivinil pirrolidona. El polietilenglicol, los polímeros hidrófilos, la etilcelulosa y las ceras también sirven de aglutinantes. Es necesario un deslizante en una formulación de comprimidos para impedir que los comprimidos y los punzones se peguen en el tinte. El deslizante se elige entre sólidos resbalosos como talco, magnesio y estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales céreos generalmente se preparan utilizando procedimientos conocidos en la técnica, como un procedimiento de mezcla directa, el procedimiento de congelación y el procedimiento de dispersión acuosa. En un procedimiento de congelación, el fármaco se mezcla con un material cíereo y se lo congela con atomizador o se lo congela, filtra y procesa.

### 30 ii. *Formas de dosificación de liberación retardada*

Las formulaciones de liberación retardada se crean mediante el recubrimiento de una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que es insoluble en el entorno ácido del estómago y soluble en el ambiente neutro del intestino delgado.

35 Las unidades de dosificación de liberación retardada se pueden preparar, por ejemplo, recubriendo un fármaco o una composición que contiene un fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser, por ejemplo, un comprimido para incorporar en una cápsula, un comprimido para utilizar como núcleo interior en una forma de dosificación de "núcleo recubierto", o una pluralidad de cuentas que contienen fármaco, partículas o gránulos, para la incorporación en un comprimido o cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros biodegradables, gradualmente hidrolizables, gradualmente solubles en agua, y/o degradables enzimáticamente y pueden ser polímeros convencionales "entéricos". Los polímeros entéricos, como podrán apreciar los expertos en la técnica, son solubles en el entorno con pH más alto del tracto gastrointestinal bajo o se erosionan lentamente a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros degradables enzimáticamente son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal bajo, particularmente en el colon. Los materiales de recubrimiento apropiados para efectuar la liberación retardada incluyen, aunque no taxativamente, polímeros celulosicos como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, metilcelulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa y carboximetilcelulosa de sodio; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formado a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, metil acrilato, etil acrilato, metil metacrilato y/o etil metacrilato y otras resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente bajo la marca Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluido Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5.5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un grado más elevado de esterificación), y Eudragits® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión); polímeros y copolímeros de vinilo como polivinil pirrolidona, vinil acetato, ftalato de vinil acetato, copolímero de ácido protónico vinil acetato, y copolímero de etileno-vinil acetato; polímeros enzimáticamente degradables como polímeros azo, pectina, quitosán, amilasa y goma guar; zeina y shellac. También se pueden utilizar combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. Además, se pueden aplicar recubrimientos de capas múltiples que utilizan diferentes polímeros.

65 Los entendidos en la técnica pueden determinar fácilmente los pesos de recubrimiento preferidos para materiales de recubrimiento particulares evaluando los perfiles de liberación individuales para los comprimidos, cuentas y gránulos preparados con cantidades diferentes de diversos materiales de recubrimiento. La combinación de materiales, el procedimiento y la forma de aplicación producen las características de liberación deseadas, que solo se pueden determinar a partir de estudios clínicos.

# ES 2 334 061 T3

La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, como plastificadores, pigmentos, colorantes, agentes estabilizadores, deslizantes, etc. Un plastificador normalmente está presente para reducir la fragilidad del recubrimiento y representará generalmente aproximadamente de un 10% en peso a un 50% en peso en relación con el peso seco del polímero. Los ejemplos de plastificadores típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, 5 dimetil ftalato, dietil ftalato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, trietyl citrato, tributil citrato, triethyl acetil citrato, aceite de castor y monogliceridos acetilados. Preferentemente se utiliza un agente estabilizador para estabilizar las partículas en la dispersión. Los agentes estabilizadores típicos son emulsionantes no iónicos como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Se recomiendan los deslizantes para reducir los efectos de adhesión durante la formación de la película y el secado, y generalmente representarán aproximadamente entre el 25% en peso y el 100% en peso del 10 peso del polímero en la solución de recubrimiento. Un deslizante efectivo es el talco. Además, se pueden utilizar otros deslizantes como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol y pigmentos como dióxido de titanio. También se pueden agregar a la composición de recubrimiento, pequeñas cantidades de agentes antiespuma, como silicona (por ejemplo, simeticona).

## 15        iii. Procedimientos de administración

Las formulaciones se pueden utilizar para restaurar la función del tejido neuronal, muscular (cardíaco y estriado) y/o retinal, en niños y adultos afectados por enfermedades neurodegenerativas crónicas, como trastornos del movimiento neurodegenerativo como ataxias, trastornos convulsivos, enfermedades de la neurona motora y trastornos 20 desmielinizantes inflamatorios. Los ejemplos de trastornos incluyen el mal de Alzheimer (AD), el mal de Parkinson (PD) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Un número de enfermedades y afecciones del sistema nervioso central provocan daño neuronal y cada una de estas 25 afecciones se puede tratar con una cantidad efectiva de las composiciones de tetrahidrobenzotiazol, para proporcionar la restauración de alguna función. Las afecciones que pueden provocar el daño nervioso incluyen: enfermedades neurodegenerativas primarias; corea de Huntington; accidentes cerebro vasculares y otros procesos hipódicos o isquémicos; neurotrauma; daño neuronal inducido por el metabolismo; secuelas de convulsiones cerebrales; accidente cerebro vascular hemorrágico; enfermedades neurodegenerativas secundarias (metabólicas o tóxicas); mal de Parkinson, mal de Alzheimer, demencia senil del tipo Alzheimer (SDAT); disfunciones cognitivas provocadas por la edad; o 30 demencia vascular, demencia por infarto múltiple, demencia con cuerpos de Lewy o demencia neurodegenerativa.

La publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2005/0032856 de Bennett describe composiciones que contienen pramipexol y el uso de dichas composiciones para tratar enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). Las composiciones se pueden utilizar para impedir y/o demorar los síntomas o aliviar 35 los síntomas relacionados a una cantidad de enfermedades neurodegenerativas. Las composiciones contienen uno de los dos estereoisómeros de pramipexol. En una realización, las composiciones contienen el enantiómero R(+), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sustancialmente libre del enantiómero S(-). El efecto neuroprotector de los compuestos deriva al menos en parte de la capacidad del compuesto activo para impedir la muerte celular neuronal mediante al menos uno de tres mecanismos. Primero, los tetrahidrobenzotiazoles son capaces de reducir la formación 40 de una especie de oxígeno reactivo (ROS) (tanto en cerebros de rata *in vivo* como en células con la producción de energía mitocondrial reducida *in vitro*) inducido con neurotoxinas que imitan el mal de Parkinson. De este modo, el tetrahidrobenzotiazol funciona como "secuestrante de radicales libres". Los niveles de ROS en suero disminuidos se pueden detectar midiendo la conversión de salicilato de ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3 DHB) (Floyd *et al.*, J. Biochem. Biophys. Methods, 10:221-235 (1984); Hall *et al.*, J. Neurochem., Vol. 60, 588-594 (1993)). En segundo lugar, 45 los tetrahidrobenzotiazoles pueden restaurar parcialmente el AT reducido que se correlaciona con la mitocondria del mal de Alzheimer y el mal de Parkinson. Tercero, los tetrahidrobenzotiazoles pueden bloquear las sendas de muerte celular apoptótica que se producen mediante modelos farmacológicos de la deficiencia de la mitocondria del mal de Alzheimer y el mal de Parkinson.

50        La dosificación que se utiliza depende del trastorno específico que se tratará, así como de factores adicionales que incluyen la edad, el peso, el estado de salud general, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del tratamiento y si se administran conjuntamente agentes activos junto con el tetrahidrobenzotiazol. Las cantidades de los compuestos activos individuales se determinan fácilmente mediante procedimientos de rutina conocidos por los entendidos en la técnica. Por ejemplo, los tetrahidrobenzotiazoles aquí descritos se pueden administrar oralmente a seres humanos con NDD a una dosis de 0,1-300 mg/kg/día, preferentemente 0,5-50 mg/kg/día y más preferentemente 1-10 mg/kg/día o 55 30 mg/día. Las dosis diarias totales administradas oralmente, están generalmente comprendidas entre 10 mg y 500 mg. De manera alternativa, los tetrahidrobenzotiazoles se pueden administrar parenteralmente a seres humanos con lesión cerebral aguda en dosis únicas comprendidas entre 10 mg y 100 mg y/o mediante infusiones intravenosas continuas comprendidas entre 10 mg/día y 500 mg/día.

60        Las composiciones se pueden administrar a un paciente que las necesite por varias vías, inclusive, aunque no taxativamente, por vía tópica, oral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual o rectal. La composición se puede administrar oralmente en una base crónica para impedir la pérdida de células neuronales en NDD (y más particularmente 65 para reducir el estrés oxidativo en pacientes ALS) o pueden estar formuladas y administrarse intravenosamente para impedir la pérdida de células neuronales en lesiones cerebrales agudas, como las resultantes de accidentes cardiovasculares, hemorragia subaracnoides, lesión cerebral hipódica-isquémica, estado epiléptico, lesión cerebral traumática y lesión cerebral hipoglicémica.

## ES 2 334 061 T3

Se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica que contiene el enantiómero R (+) de pramipexol. Las composiciones se pueden formular para una liberación inmediata y/o modificada. El material de empaque puede ser una caja, botella, paquete de blíster, bandeja o tarjeta. El kit incluirá un prospecto con instrucciones para el paciente para que tome una dosis específica a una hora específica, por ejemplo, una primera dosis el primer día, una segunda dosis más alta el día dos, una tercera dosis más alta el día tres, y así, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento. Los compuestos se pueden empacar en una única unidad de dosificación o una unidad multidosis.

### Ejemplos

10

#### Ejemplo 1

##### *Estudios clínicos de pramipexol R(+)*

15 La fase I de los estudios clínicos con pramipexol R(+) se llevó a cabo en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS), una enfermedad neurodegenerativa adulta fatal, que surge de la pérdida de células nerviosas motoras. Durante los estudios se determinó que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con 30 mg/día de pramipexol R(+) durante hasta 8 semanas informaron sobre mejoras en la función motora. Estos informes incluyeron cuestiones como la recuperación de la capacidad de hablar coherentemente, la capacidad de subir escaleras nuevamente y habilidades 20 motoras mejoradas en las extremidades, es decir, manos y/o dedos. Esta información indica que más que simplemente retardar la pérdida de función, el pramipexol R(+) mejora y restaura las funciones en enfermedades neurodegenerativas que de lo contrario avanzan rápidamente.

25

30

35

40

45

50

55

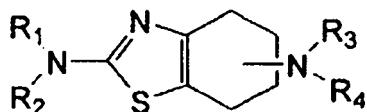
60

65

**REIVINDICACIONES**

5        1. Una composición farmacéutica que comprende un tetrahidrobenzotiazol que tiene una fórmula química que se indica a continuación, o su sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar en un procedimiento de restauración neuronal, muscular (cardíaco y estriado) y/o la función del tejido retinal, en niños o adultos con enfermedades neurodegenerativas:

10



15

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alqueniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y el grupo N(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>) está en la posición 6.

20

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el exceso enantiomérico del enantiómero R(+) es mayor que el 99%.

25

3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el tetrahidrobenzotiazol es el enantiómero R(+) de pramipexol.

30

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición es apropiada para la administración tópica, transdérmica, enteral o parenteral.

35

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, en la que el tetrahidrobenzotiazol o su sal farmacéuticamente aceptable se proporciona en una formulación de dosificación para administración enteral de dosis única comprendida entre 10 mg y 100 mg.

35

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el tetrahidrobenzotiazol o su sal farmacéuticamente aceptable se proporciona en una formulación de dosificación para administración parenteral de una dosis única mediante infusión intravenosa continua entre 10 mg/día y 500 mg/día.

40

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que la formulación de dosificación comprende 30 mg de pramipexol.

45

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la enfermedad neurodegenerativa es el mal de Alzheimer, el mal de Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica.

50

55

60

65