

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 883**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05851829 .1**  
96 Fecha de presentación: **17.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1827409**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **COMPOSICIONES DE RASAGILINA DE DISGREGACIÓN ORAL.**

30 Prioridad:  
**24.11.2004 US 630918 P**  
**24.11.2004 US 997785**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.01.2012**

73 Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**  
**5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190**  
**49131 PETACH-TIKVA, IL**

72 Inventor/es:  
**PATASHNIK, Shulamit;**  
**LICHT, Daniella y**  
**GILBERT, Adrian**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

**ES 2 371 883 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones de rasagilina de disgregación oral

**Antecedentes de la invención**

5 Las patentes de los EE.UU. N.º 5.532.415, 5.387.612, 5.453.446, 5.457.133, 5.599.991, 5.744.500, 5.891.923, 5.668.181, 5.576.353, 5.519.061, 5.786.390, 6.316.504 y 6.630.514, y las publicaciones internacionales PCT N.º WO 95/11016 y WO 96/37199, dan a conocer R(+)-propargil-1-aminoindano, también conocido como rasagilina. Se ha demostrado que la rasagilina es un inhibidor selectivo de la forma B de la enzima monoamino oxidasa, útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de otros estados por inhibición de MAO en el cerebro.

10 Se dan a conocer formulaciones farmacéuticas de rasagilina por ejemplo, en el documento WO 95/11016. Sin embargo, la patente de los EE.UU. N.º 6.126.968 dio a conocer posteriormente que las formulaciones del documento WO 95/11016 eran de una estabilidad inaceptable, señalando que el ejemplo 20 del documento WO 95/11016 contenía un 3,08% de degradantes después de seis meses de almacenamiento. La patente de los EE.UU. N.º 6.126.968 procede a ofrecer después determinadas formulaciones alternativas de rasagilina destinadas a proporcionar una estabilidad mejorada con relación a las formulaciones del documento WO 95/11016. Las formulaciones dadas a  
15 conocer en la patente de los EE.UU. N.º 6.129.968 son para composiciones de forma de comprimido ingerible.

Un motivo principal de preocupación en el uso de formas ingeribles de inhibidores de monoamino oxidasa tales como rasagilina es el riesgo de crisis hipertensivas, denominadas a menudo "efecto queso". (Simpson G.M. y White K., "Tyramine studies and the safety of MAOI drugs", J Clin Psychiatry (julio, 1984) Vol. 45 (7 pt. 2), páginas 59-91). Este efecto está provocado por la inhibición de la MAO periférica. (Id. en la página 59) . Una alta concentración de la MAO periférica se encuentra en el estómago. (Id. en 59). Por lo tanto, si se puede administrar la rasagilina sin que se absorba en el estómago, se podría evitar cualquier efecto queso potencial.

20

Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson padecen trastornos de deglución que les impide tragar comprimidos o cápsulas estándar. (Potulska A., "Swallowing disorders in Parkinson's disease", Parkinsonism Relat. Disord. (agosto, 2003) Vol. 9(6), páginas 349-53). Esta dificultad obstaculiza su tratamiento reduciendo el cumplimiento por parte del paciente. Es más probable que los pacientes cumplan con los regímenes de dosificación si no se requiere tragar comprimidos ni cápsulas.

25

El documento EP 0 814 789 da a conocer formulaciones de inhibidores de MAO-B, lo que trata de abordar algunos de los problemas conocidos. Sin embargo, el documento EP 0 814 789 se basa en la liofilización de las formulaciones de inhibidores de MAO-B, lo que es un procedimiento costoso y da como resultado una alta friabilidad del producto, incrementando además el coste, necesitando un envasado especial de envase alveolado costoso.

30

**Sumario de la invención**

Esta invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar.

35 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar, un alcohol de azúcar complementario, un agente de flujo complementario y un disgregante complementario.

40 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende un 0,9 % de mesilato de rasagilina en peso de la composición; un 70 % en peso de la composición de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; un 21,6 % de xilitol en peso de la composición; un 0,2 % de dióxido de silicio en peso de la composición; un 1,5 % de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; un 2,8% de almidón en peso de la composición; un 0.7 % de agente aromatizante en peso de la composición; un 0,3 % de edulcorante en peso de la composición; y un 2 % de estearil fumarato de sodio en peso de la composición.

45

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende un 2,1 % de mesilato de rasagilina en peso de la composición; un 63,3 % en peso de la composición de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; un 25,7 % de xilitol en peso de la composición; un 0,3 % de dióxido de silicio en peso de la composición; un 1,7 % de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; un 3,3 % de almidón en peso de la composición; un 1,1 % de agente aromatizante en peso de la composición; un 0,5 % edulcorante en peso de la composición; y un 2 % de estearil fumarato de sodio en peso de la composición.

50

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 245 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 77,276 mg de xilitol; 0,6 mg de dióxido de silicio; 5,25 mg de

55

croscarmelosa de sodio; 10,0 mg de almidón; 2,334 mg de un agente aromatizante; 1,0 mg de un edulcorante; y 6,8 mg de estearil fumarato de sodio.

5 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 94,75 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 38,64 mg de xilitol; 0,45 mg de dióxido de silicio; 2,265 mg de croscarmelosa de sodio; 5,0 mg de almidón; 1,665 mg de un agente aromatizante; 0,75 mg de un edulcorante; y 3,0 mg de estearil fumarato de sodio.

10 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina y un alcohol de azúcar, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que no está liofilizada, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

15 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que está libre de lactosa, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que está libre de celulosa microcristalina, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

20 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que está libre de estearato de magnesio, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

25 Esta invención proporciona además un procedimiento de tratamiento de un sujeto afectado con la enfermedad de Parkinson que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica sólida, tratando así al sujeto.

Esta invención proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende mezclar rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar.

30 Esta invención también proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende mezclar 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 245 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 77,276 mg de xilitol; 0,6 mg de dióxido de silicio; 5,25 mg de croscarmelosa de sodio; 10,0 mg de almidón; 2,334 mg de un agente aromatizante; 1,0 mg de un edulcorante; y 6,8 mg de estearil fumarato de sodio.

35 Esta invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende mezclar 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 94,75 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 38,64 mg de xilitol; 0,45 mg de dióxido de silicio; 2,265 mg de croscarmelosa de sodio; 5,0 mg de almidón; 1,665 mg de un agente aromatizante; 0,75 mg de un edulcorante; y 3,0 mg de estearil fumarato de sodio.

#### **Descripción detallada de la invención**

40 Esta invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar.

45 En una realización, los al menos dos alcoholes de azúcar se seleccionan de un grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y lactitol. En otra realización, los al menos dos alcoholes de azúcar se seleccionan de un grupo que consiste en manitol, sorbitol, maltitol y xilitol. En otra realización más, los al menos dos alcoholes de azúcar son manitol y sorbitol.

50 En una realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 50 % a un 75 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 50 % a un 70 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 50 % a un 65 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 50 % a un 60 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 55 % a un 75 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 55 % a un 70 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de

las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 55 % a un 60 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 55 % a un 65 % en peso de la composición.

5 En una realización, la composición farmacéutica sólida comprende además un disgregante. En una realización, el disgregante es caolín, azúcar en polvo, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, alginato de sodio o una mezcla de cualquiera de estos. En otra realización, el disgregante es croscarmelosa de sodio, crospovidona o una mezcla de los dos.

10 En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 5 % hasta un 15 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 5 % hasta un 10 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 10 % hasta un 15 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 6 % hasta un 13 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 7 % hasta un 10 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 8 % hasta un 10 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de desde un 7 % hasta un 9 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad de disgregante es de un 8 % en peso de la composición.

15 En una realización, la composición farmacéutica sólida comprende además un alcohol de azúcar complementario. En una realización, el alcohol de azúcar complementario es manitol, xilitol, sorbitol, maltitol o lactitol. En otra realización, el alcohol de azúcar complementario es xilitol. En una realización, la cantidad de alcohol de azúcar complementario es de desde un 20 % hasta un 30 % en peso de la composición.

20 En otra realización, la composición farmacéutica sólida comprende además un lubricante. En una realización, el lubricante es estearil fumarato de sodio.

En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de un comprimido. En otra realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de una cápsula, comprimido oblongo, píldora comprimida, píldora recubierta, gragea, sobre, cápsula de gelatina dura o tira de disolución.

25 En una realización, la composición farmacéutica sólida está caracterizada por una friabilidad igual o menor de un 1 %. En una realización, la composición farmacéutica sólida está caracterizada por una friabilidad igual o menor de un 0,5 %. En una realización, la composición farmacéutica sólida está caracterizada por una friabilidad igual o menor de un 0,2 %.

En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma no liofilizada.

30 En una realización, la composición farmacéutica sólida está libre de lactosa. En otra realización, la composición farmacéutica sólida está libre de celulosa microcristalina. En otra realización más, la composición farmacéutica sólida está libre de estearato de magnesio.

35 En una realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 45 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 40 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 35 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 30 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 25 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 20 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 15 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 10 segundos.

45 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina es mesilato de rasagilina.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar, un alcohol de azúcar complementario, un agente de flujo complementario y un disgregante complementario.

50 En una realización, los al menos dos alcoholes de azúcar de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa se seleccionan de un grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y lactitol. En otra realización, los al menos dos alcoholes de azúcar de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa se seleccionan de un grupo que consiste en manitol, sorbitol, maltitol y xilitol. En otra realización más, los al menos dos alcoholes de azúcar de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa son manitol y sorbitol.

55 En una realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 50 % a un 75

- % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 55 % a un 65 % en peso de la composición. En una realización, el disgregante complementario es caolín, azúcar en polvo, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, alginato de sodio o una mezcla de cualquiera de estos. En otra realización, el disgregante es crospovidona y el disgregante complementario es croscarmelosa de sodio. En una realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 4,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 4,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 3,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 3,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 2,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 2,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 1,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 1,0 % hasta un 4,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 1,0 % hasta un 4,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 1,0 % hasta un 3,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 1,0 % hasta un 3,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 1,0 % hasta un 2,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de desde un 1,0 % hasta un 2,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de un 1,5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de disgregante complementario es de un 1,7 % en peso de la composición.
- En una realización, el agente de flujo es dióxido de silicio, y el agente de flujo complementario es dióxido de silicio. El agente de flujo puede ser sílice coloidal, sílice en gel, sílice precipitada o una combinación de los mismos. En otra realización, la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 % hasta un 1,0 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 % hasta un 0,9 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 % hasta un 0,8 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 % hasta un 0,7 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 hasta un 0,6 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 hasta un 0,5 % en peso de la composición. En otra realización más, la cantidad de agente de flujo complementario es de un 0,2 % en peso de la composición. En otra realización más, la cantidad de agente de flujo complementario es de un 0,3 % en peso de la composición.
- En una realización, el alcohol de azúcar complementario es manitol, xilitol, sorbitol, maltitol o lactitol. En otra realización más, el alcohol de azúcar complementario es xilitol. En una realización, la cantidad de alcohol de azúcar complementario es de desde un 20 % hasta un 30 % en peso de la composición. En otra realización más, la cantidad de alcohol de azúcar complementario es de un 21,6 % en peso de la composición. En otra realización más, la cantidad de alcohol de azúcar complementario es de un 25,7 % en peso de la composición.
- En una realización, la composición farmacéutica sólida comprende además un lubricante. En una realización, el lubricante es estearil fumarato de sodio.
- En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de un comprimido. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de una cápsula, comprimido oblongo, píldora comprimida, píldora recubierta, gragea, sobre, cápsula de gelatina dura o tira de disolución.
- En una realización, la composición farmacéutica sólida está caracterizada por una friabilidad igual o menor de un 1 %. En una realización, la composición farmacéutica sólida está caracterizada por una friabilidad igual o menor de un 0,5 %. En una realización, la composición farmacéutica sólida está caracterizada por una friabilidad igual o menor de un 0,2 %.
- En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma no liofilizada. En otra realización, la composición farmacéutica sólida está libre de lactosa. En otra realización, la composición farmacéutica sólida está libre de celulosa microcristalina. En otra realización, la composición farmacéutica sólida está libre de estearato de magnesio.
- En una realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 45 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 40 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 35 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 30 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 25 segundos. En otra realización, la composición

farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 20 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 15 segundos. En otra realización, la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 10 segundos.

5 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina es mesilato de rasagilina.

En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de dosificación unitaria que comprende 1 mg de rasagilina. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de dosificación unitaria que comprende 2 mg de rasagilina. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de dosificación unitaria que comprende 1,56 mg de mesilato de rasagilina. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma de dosificación unitaria que comprende 3,12 mg de mesilato de rasagilina.

10

La invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende un 0,9 % de mesilato de rasagilina en peso de la composición; un 70 % en peso de la composición de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; un 21,6 % de xilitol en peso de la composición; un 0,2 % de dióxido de silicio en peso de la composición; un 1,5 % de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; un 2,8% de almidón en peso de la composición; un 0,7 % de agente aromatizante en peso de la composición; un 0,3 % de edulcorante en peso de la composición; y un 2 % de estearil fumarato de sodio en peso de la composición.

15

La invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende un 2,1 % de mesilato de rasagilina en peso de la composición; un 63,3 % en peso de la composición de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; un 25,7 % de xilitol en peso de la composición; un 0,3 % de dióxido de silicio en peso de la composición; un 1,7 % de croscarmelosa de sodio en peso de la composición; un 3,3 % de almidón en peso de la composición; un 1,1 % de agente aromatizante en peso de la composición; un 0,5 % edulcorante en peso de la composición; y un 2 % de estearil fumarato de sodio en peso de la composición.

20

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 245 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 77,276 mg de xilitol; 0,6 mg de dióxido de silicio; 5,25 mg de croscarmelosa de sodio; 10,0 mg de almidón; 2,334 mg de un agente aromatizante; 1,0 mg de un edulcorante; y 6,8 mg de estearil fumarato de sodio.

25

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 94,75 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 38,64 mg de xilitol; 0,45 mg de dióxido de silicio; 2,265 mg de croscarmelosa de sodio; 5,0 mg de almidón; 1,665 mg de un agente aromatizante; 0,75 mg de un edulcorante; y 3,0 mg de estearil fumarato de sodio.

30

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina y un alcohol de azúcar, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

35

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que no está liofilizada, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.

40

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que está libre de lactosa, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma no liofilizada.

45

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que está libre de celulosa microcristalina, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma no liofilizada.

50

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que está libre de estearato de magnesio, composición farmacéutica sólida que se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos. En una realización, la composición farmacéutica sólida está en forma no liofilizada.

En una realización, la composición farmacéutica sólida tiene una dureza de 4-13 kPa.

55 En una realización, las partículas de la composición farmacéutica sólida son partículas coprocesadas de los al menos dos alcoholes de azúcar. En otra realización, las partículas son partículas secadas por co-pulverización de los al

menos dos alcoholes de azúcar.

Esta invención proporciona además un procedimiento de tratamiento de un sujeto afectado con la enfermedad de Parkinson que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica sólida, tratando así al sujeto.

- 5 Esta invención proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar. En una realización, el procedimiento comprende además mezclar un alcohol de azúcar complementario, un agente de flujo complementario y un disgregante complementario.
- 10 Esta invención también proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende mezclar 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 245 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 77,276 mg de xilitol; 0,6 mg de dióxido de silicio; 5,25 mg de croscarmelosa de sodio; 10,0 mg de almidón; 2,334 mg de un agente aromatizante; 1,0 mg de un edulcorante; y 6,8 mg de estearil fumarato de sodio.
- 15 Esta invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende mezclar 3,12 mg de mesilato de rasagilina; 94,75 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar; 38,64 mg de xilitol; 0,45 mg de dióxido de silicio; 2,265 mg de croscarmelosa de sodio; 5,0 mg de almidón; 1,665 mg de un agente aromatizante; 0,75 mg de un edulcorante; y 3,0 mg de estearil fumarato de sodio.
- 20 Todas las realizaciones de la composición farmacéutica sólida descritas anteriormente pueden ser realizaciones de cualquier composición farmacéutica sólida de la presente invención.

Esta invención proporciona un medio para evitar la absorción de rasagilina en el estómago, y para eliminar la necesidad de tragar comprimidos, por la absorción de rasagilina en el cuerpo antes de alcanzar el estómago. Esta absorción de rasagilina se puede llevar a cabo por contacto con las membranas mucosales bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. Para llevar a cabo esto, la invención da a conocer composiciones orales diseñadas para dispersarse rápidamente en la boca permitiendo el contacto máximo de rasagilina con las membranas mucosales bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. Estas composiciones no se dan a conocer en las formulaciones de la técnica anterior de rasagilina.

Una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina puede ser la sal mesilato, maleato, fumarato, tartrato, bromhidrato, esilato, p-toluensulfonato, benzoato, acetato, fosfato o sulfato. En una realización preferida, la sal es la sal mesilato, esilato o sulfato. En una realización aún más preferida, la sal es la sal mesilato.

Dentro del contexto de esta solicitud, un "disgregante" es un agente usado en la preparación farmacéutica de comprimidos, lo que hace que se desintegren y liberen sus sustancias medicinales en contacto con humedad. Preferentemente, los comprimidos se disgregan rápidamente en la boca, dentro de un intervalo de 50 segundos, preferentemente dentro de un intervalo de 40 segundos, más preferentemente dentro de un intervalo de 30 segundos, incluso más preferentemente dentro de un intervalo de 20 segundos.

Dentro del contexto de esta solicitud, un "alcohol de azúcar" se define como alcohol polihídrico que tiene no más de un grupo hidroxilo unido a cada átomo de carbono, formado por la reducción del grupo carbonilo de un azúcar a un grupo hidroxilo. Los ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen: manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y lactitol. Entre otros efectos, los alcoholes de azúcar se añaden para el sabor agradable de las composiciones de la presente invención, y permiten la disgregación rápida en la boca. Debido a sus propiedades de disolución endotérmicas, los alcoholes de azúcar también imparten una sensación de enfriamiento en la boca tras la disolución, y por lo tanto ayudan a enmascarar el sabor de los ingredientes activos y de otros excipientes con mal sabor.

#### Potenciadores de disgregación

45 Se pueden usar excipientes tales como Pharmaburst™ CI para potenciar la tasa de disgregación. Pharmaburst™ es una plataforma de administración de disolución rápida fácil de usar, que se puede formular fácilmente con un ingrediente activo. Pharmaburst™ es un sistema de excipientes coprocesados con excipientes específicos, que permite la disgregación rápida y una adhesión baja a las caras de los punzones. La cantidad de Pharmaburst™ requerida en una formulación dependerá del tipo de ingrediente activo y de la cantidad deseada del ingrediente por comprimido. Pharmaburst™ es suave y cremoso y ayuda a enmascarar el sabor y la arenosidad de los ingredientes activos. Pharmaburst™ comprende alcoholes de azúcar (como manitol, maltitol, sorbitol, xilitol), disgregantes (como croscarmelosa, crospovidona) y dióxido de silicio.

Pharmaburst CI está fabricado usando los siguientes excipientes USP/EP:

Ingredientes	Mínimo	Máximo
Manitol	75 %	90 %
Sorbitol	6 %	20 %
Crospovidona (disgregante)	7 %	15 %
Dióxido de silicio (agente de flujo)	0,1 %	1,5 %

Los excipientes de disolución rápida específicos incluyen sistemas de secado por co-pulverización que comprenden alcoholes de azúcar y disgregantes como se da a conocer en el documento WO 03/051338. Los siguientes ejemplos de sistemas de excipientes de disolución rápida para uso en formulaciones para su disolución rápida se dan a conocer en la solicitud de publicación internacional WO 03/051338.

#### 5 Ejemplo de formulación N° 1:

Se mezcló una mezcla de 547,48 gramos de sistema de carbohidratos coprocesados que consiste en manitol y sorbitol en una proporción 90:10 (SPIPharma Inc. New Castle, DE), 61,00 gramos de poliplastadona-XL (ISP Technologies, Wayne, NJ) y 1,53 gramos de Syloid® 244 FP (W.R. Grace & Co., Columbia MD) en un mezclador Turbula durante 10 minutos.

#### 10 Ejemplo de formulación N° 2:

Se mezcló una mezcla de 547,48 gramos de sistema de carbohidratos coprocesados que consiste en manitol y sorbitol en una proporción 80:20 (SPIPharma Inc. New Castle, DE), 61,00 gramos de poliplastadona-XL (ISP Technologies, Wayne, NJ) y 1,53 gramos de Syloid® 244 FP (W.R. Grace & Co., Columbia MD) en un mezclador Turbula durante 10 minutos.

15 Dentro del contexto de esta solicitud, "coprocesado" significa el procesamiento de al menos dos alcoholes de azúcar juntos para fabricar un producto de partículas que tienen microestructuras no filamentosas. Un "carbohidrato coprocesado" resulta del procesamiento de al menos dos polioles juntos para fabricar un único producto. Un "sistema de carbohidrato coprocesado" es un carbohidrato coprocesado y al menos un disgregante.

20 El disgregante poliplasdon XL-10 es un homopolímero reticulado, insoluble pero rápidamente hinchable, sintético, de N-vinil-2-pirrolidona. Cumple con las monografías de la farmacopea USP/NF, Ph Eur y JPE para crospovidona. El disgregante poliplasdon XL-10 tiene un tamaño de partícula pequeño y una distribución de tamaño de partícula estrecha que imparte una sensación bucal suave a los comprimidos masticables y de disolución rápida. Las partículas grandes tienden a dar como resultado un sabor en la boca arenoso que muchos pacientes encuentran desagradable. Por lo tanto, se prefieren partículas más pequeñas que no se sienten en la boca. Cuando se compara con otros disgregantes, el tamaño de partícula promedio del disgregante poliplasdon XL-10 es significativamente inferior. Además, la distribución de tamaño de partícula limitada del disgregante poliplasdon XL-10 minimiza la presencia de partículas grandes que pueden provocar un sabor en la boca arenoso. Estos beneficios son especialmente importantes en comprimidos masticables y de disolución rápida que contienen normalmente niveles altos de disgregantes. Cuando se introduce en agua, el disgregante poliplasdon XL-10 absorbe agua rápidamente en sus capilares y se hincha, lo que da como resultado una disgregación rápida del comprimido.

35 La sílice Syloid® 244 FP es inodora, insípida y cumple con los requerimientos de prueba del código sobre productos químicos alimentarios (*Food Chemical Codex*, FCC) y USP/NF para el dióxido de silicio. El sílice Syloid® 244 FP es de la pureza más alta ya que contiene un 99,6 % de SiO<sub>2</sub>. Syloid® 244 FP tiene una capacidad de absorción alta, pudiendo absorber hasta tres veces su peso en líquidos. Es un polvo fluido micronizado que es transparente e incoloro en líquidos. Syloid® 244 FP es insoluble excepto en HF y bases fuertes, tales como NaOH, y es completamente inerte.

40 Dentro del contexto de esta solicitud, las "partículas que tienen microestructuras no filamentosas" pueden ser parte de una forma sólida comprimida, por ejemplo, un comprimido, en la que las partículas que tienen microestructuras no filamentosas están aglomeradas en estas formas de dosificación sólidas por compresión o compactación usando técnicas de formación de comprimidos estándar. Por lo tanto, las partículas aglomeradas se denominan en el presente documento "partículas", que se pueden agrupar juntas estrechamente en una forma de dosificación sólida comprimida o compactada.

#### Prueba de disgregación

45 Se puede determinar el tiempo de disgregación en la boca usando la prueba de disgregación de USP para comprimidos sublinguales dada a conocer en la página 2302, sección 701 de La Farmacopea de los Estados Unidos. Formulario nacional, Rockville MD., Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Inc., edición de 2004. Esta prueba se proporciona para determinar la conformidad con los límites de disgregación establecidos en las monografías individuales excepto donde la etiqueta establezca que los comprimidos o cápsulas estén destinados para su uso como



trociscos, o para masticarse, o estén destinados como formas de dosificación de liberación modificada (véase, la Farmacopea de los Estados Unidos. Formulario nacional, Drug Release <724>). Para los fines de esta prueba, la disgregación no implica la disolución completa de la unidad o incluso de su constituyente activo. La disgregación completa se define como ese estado en el que cualquier residuo de la unidad, excepto fragmentos del recubrimiento insoluble o de la envoltura de la cápsula, que permanece sobre la pantalla del aparato de prueba es una masa blanda que no tiene núcleo firme palpable.

#### Aparato para la prueba de disgregación de USP:

El aparato consiste en un montaje de cesta-bastidor, un vaso de precipitados de forma baja, de 1000 ml, de 138 a 155 mm en altura y que tiene un diámetro interior de 97 a 110 mm para el fluido de inmersión, una disposición termostática para calentar el fluido de entre 35° y 39°, y un dispositivo para subir y bajar la cesta en el fluido de inmersión con una tasa de frecuencia constante de entre 29 y 32 ciclos por minuto a través de una distancia de no menos de 5,3 cm y no más de 5,7 cm. El volumen del fluido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente la malla de alambre permanece al menos 2,5 cm por debajo de la superficie del fluido y desciende hasta no menos de 2,5 cm del fondo del recipiente en el recorrido descendente. El tiempo requerido para el trayecto ascendente es igual al tiempo requerido para el trayecto descendente, y el cambio en la dirección del recorrido es una transición suave, más que una inversión brusca del movimiento. El montaje de cesta-bastidor se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay moción ni movimiento horizontal apreciable del eje desde la vertical.

**Montaje de cesta-bastidor:** El montaje de cesta-bastidor consiste en seis tubos transparentes con extremos abiertos, cada uno de 7,75±0,25 cm de largo y que tienen un diámetro interior de 20,7 a 23 mm y una pared de 1,0 a 2,8 mm de grosor; los tubos se sostienen en una posición vertical por dos placas de plástico, cada una de 8,8 a 9,2 cm de diámetro y de 5 a 7 mm en grosor, con seis agujeros, cada uno de 22 a 26 mm en diámetro, equidistante del centro de la placa e igualmente espaciados entre sí. Unida a la superficie inferior de la placa más baja está una tela de alambre de acero inoxidable tejida, que tiene un tejido cuadrado plano con aperturas de malla de 1,8 a 2,2 mm y con un diámetro de cable de 0,63±0,03 mm. Las partes del aparato están montadas y sujetadas de forma rígida por medio de tres tornillos que pasan a través de las dos placas de plástico. Se proporciona un medio adecuado para suspender el montaje de cesta-bastidor del dispositivo de subida y bajada usando un punto en su eje. El diseño del montaje de cesta-bastidor se puede variar algo siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño de malla de la pantalla.

**Discos:** Se permite el uso de discos sólo si se especifica en la monografía. Si se especifica en la monografía individual, cada tubo está provisto con un disco cilíndrico de 9,5±0,15 mm de grosor y de 20,7±0,15 mm de diámetro. El disco está fabricado con un material de plástico transparente, adecuado, que tiene una gravedad específica de entre 1,18 y 1,20. Cinco agujeros paralelos de 2 mm se extienden entre los extremos del cilindro. Uno de los agujeros está centrado sobre el eje cilíndrico. Los otros agujeros están centrados a 6 mm del eje sobre las líneas imaginarias perpendiculares al eje y paralelas entre sí. Cuatro planos idénticos de forma trapezoidal están cortados en la pared del cilindro, casi perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria que conecta los centros de dos agujeros adyacentes, a 6 mm del eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecioide en el fondo del cilindro tiene una longitud de 1,6 mm, y su centro está a una profundidad de 1,8 mm de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecioide en la parte superior del cilindro tiene una longitud de 9,4±0,2 mm, y su centro está a una profundidad de 2,6±0,1 mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas. Si se especifica el uso de discos en la monografía individual, se añade un disco a cada tubo, y se hace funcionar el aparato cuando se dirige bajo el siguiente procedimiento.

Procedimiento para la prueba de disgregación de USP:

**Comprimidos no recubiertos-** Se sitúa 1 comprimido en cada uno de los seis tubos de la cesta y se hace funcionar el aparato, usando agua mantenida a 37±2° como fluido de inmersión, a menos que se especifique de otro modo en la monografía individual. Al final del límite de tiempo especificado en la monografía, se levanta la cesta del fluido, y se observan los comprimidos: todos los comprimidos se han disgregado completamente. Si 1 ó 2 comprimidos no se disgregan completamente, se repite la prueba en 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos sometidos a prueba se disgregaron completamente.

**Comprimidos recubiertos planos-** Se aplica la prueba para *Comprimidos no recubiertos*, haciendo funcionar el aparato durante el tiempo especificado en la monografía individual.

**Comprimidos (con recubrimiento entérico) de liberación retardada-** Se sitúa 1 comprimido en cada uno de los seis tubos de la cesta y, si el comprimido tiene un recubrimiento externo soluble, se sumerge la cesta en agua a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se hace funcionar el aparato usando fluido gástrico simulado TS mantenido a 37±2° como el fluido de inmersión. Después de 1 hora de funcionamiento en solución de prueba de fluido gástrico simulado TS, se sube la cesta del fluido y se observan los comprimidos: los comprimidos no muestran evidencia de disgregación, agrietamiento o reblandecimiento. Se hace funcionar el aparato, usando disolución de prueba de fluido intestinal simulado TS mantenido a 37±2° como el fluido de inmersión, durante el tiempo especificado en la monografía. Se sube la cesta del fluido, y se observan los comprimidos: todos los comprimidos se disgregan completamente. Si 1 ó 2 comprimidos no se disgregan completamente, se repite la prueba en 12 comprimidos

adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos sometidos a prueba se disgregaron completamente.

**Comprimidos bucales-** Se aplica la prueba para *Comprimidos no recubiertos*. Después de 4 horas, se sube la cesta del fluido, y se observan los comprimidos: todos los comprimidos se han disgregado. Si 1 ó 2 comprimidos no se disgregan completamente, se repite la prueba en 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos sometidos a prueba se disgregaron completamente.

**Comprimidos sublinguales-** Se aplica la prueba para *Comprimidos no recubiertos*. Se observan los comprimidos dentro del límite de tiempo especificado en la monografía individual: todos los comprimidos se han disgregado. Si 1 ó 2 comprimidos no se disgregan completamente, se repite la prueba en 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de comprimidos sometidos a prueba se disgregaron completamente.

**Cápsulas de gelatina dura-** Se aplica la prueba para *Comprimidos no recubiertos*. Se sujeta una tela de cable desmontable, que tiene un tejido cuadrado plano con aperturas de malla de 1,8-2,2 mm y con un diámetro de cable de 0,60 a 0,655 mm, como se describe bajo el montaje de cesta-bastidor, a la superficie de la placa superior del montaje de cesta-bastidor. Se observan las cápsulas dentro del límite de tiempo especificado en la monografía individual: todas las cápsulas se han disgregado excepto fragmentos de la envoltura de la cápsula. Si 1 ó 2 cápsulas no se disgregan completamente, se repite la prueba en 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 cápsulas sometidas a prueba se disgregaron completamente.

#### Friabilidad:

Dentro del contexto de esta solicitud, "friabilidad" se define como la tendencia a desmenuzarse rompiéndose en partículas más pequeñas. La friabilidad se somete a prueba de acuerdo con la prueba de friabilidad de USP para comprimidos dada a conocer en las páginas 2621-2622, sección 1216 de la Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario nacional, Rockville MD., Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Inc., edición de 2004. Esta prueba proporciona directrices para la determinación de la friabilidad de comprimidos no recubiertos. El procedimiento de prueba presentado en la sección 1216 se puede aplicar en general a la mayoría de comprimidos .

El procedimiento de la prueba de friabilidad hace uso de un tambor, con un diámetro interno de entre 283 y 291 mm y una profundidad de entre 36 y 40 mm, de polímero sintético transparente con superficies internas pulidas, y no sometido a acumulación estática. Un lado del tambor es desmontable. Los comprimidos se hacen girar en cada vuelta del tambor por una proyección curvada con un radio interior de entre 75,5 y 85,5 mm que se extiende desde el medio del tambor hasta la pared exterior. El tambor está unido al eje horizontal de un dispositivo que rota a  $25 \pm 1$  rpm. Por lo tanto, en cada vuelta, los comprimidos ruedan o se deslizan y caen sobre la pared del tambor o sobre los otros. Se puede usar un tambor con soportes de recogida doble para el funcionamiento de dos muestras a la vez.

Para comprimidos con una masa unitaria igual a o menor de 650 mg, se usa una muestra de comprimidos enteros que corresponde a 6,5 g. Para comprimidos con una masa unitaria de más de 650 mg, se usa una muestra de 10 comprimidos enteros. Los comprimidos se desempolvan cuidadosamente antes de someterlos a prueba. La muestra de comprimido se pesa con precisión y se coloca en el tambor. El tambor se rota 100 veces y se retiran los comprimidos. Los comprimidos se desempolvan como antes y se pesan con precisión.

En general, la prueba se lleva a cabo una vez. Si están presentes comprimidos claramente agrietados, partidos o rotos en la muestra de comprimido después de los giros, la muestra no pasa la prueba. Si los resultados son dudosos o si la pérdida de peso es mayor que el valor objetivo, se debe repetir la prueba dos veces y determinar la media de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos, se considera aceptable una pérdida de peso máxima de no más de un 1 % del peso de los comprimidos sometidos a prueba. En el caso de nuevas formulaciones, se permitiría una pérdida de peso inicial de un 0,8 % hasta que se obtengan suficientes datos de envasado para ampliar el límite hasta un valor objetivo de un 1 %.

Si el tamaño o la forma del comprimido provoca un giro irregular, se ajusta la base de tambor de modo que la base forme un ángulo de aproximadamente  $10^\circ$  con la parte superior de la mesa y los comprimidos ya no se unen cuando caen próximos entre sí, lo que evita que caigan libremente.

Los comprimidos efervescentes y los comprimidos masticables pueden tener diferentes especificaciones en lo que se refiere a friabilidad, ya que normalmente estos comprimidos requieren un envasado especial. En el caso de comprimidos higroscópicos, se requiere un entorno de humedad controlada (humedad relativa menor de un 40 %) para someterlos a prueba.

#### Análisis

Para asegurar el cumplimiento por parte del paciente, es deseable lograr una forma de dosificación farmacéutica que tenga un sabor agradable y que se disgregue rápidamente en la boca, por ejemplo, dentro de un intervalo de 50 segundos. Se puede determinar el tiempo de disgregación en la boca usando la prueba de disgregación de USP para comprimidos sublinguales dada a conocer en la página 2302, sección 701 de La Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario nacional, Rockville MD., Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Inc., edición de 2004. Si la forma de dosificación farmacéutica se disgrega en menos de 50, 45, 40, 35, 30, 25 ó 20 segundos usando la prueba de

disgregación de USP, se puede asumir que se disgregará en la cavidad oral de un ser humano en menos de 50, 45, 40, 35, 30, 25 ó 20 segundos, respectivamente.

Una ventaja de los comprimidos de esta invención es que se pueden usar procedimientos de fabricación de comprimidos estándar para lograr comprimidos de rasagilina que se disuelvan por vía oral. No es necesario el procedimiento de liofilización largo y costoso. Además, las composiciones farmacéuticas orales tienen una friabilidad baja (por debajo de un 1 %) y una dureza suficiente y por lo tanto se pueden envasar en recipientes estándar, eliminando la necesidad de envases alveolados especialmente costosos. Además, las composiciones farmacéuticas orales tienen un sabor agradable, y de este modo se potenciará el cumplimiento por parte del paciente cuando se administren estas composiciones.

- 10 El motivo de la inestabilidad de la rasagilina en las formulaciones de la técnica anterior se ha atribuido a la presencia de al menos, uno de celulosa microcristalina, estearato de magnesio o lactosa. La selección de los excipientes usados en las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención tiene esto en cuenta. Por consiguiente, una realización preferida de esta invención usa excipientes de disolución rápida tales como Pharmaburst™, que están libres de cualquier cantidad sustancial de cualquiera de celulosa microcristalina, estearato de magnesio o lactosa.

## 15 Detalles experimentales

### Materiales y procedimientos

Se prepararon comprimidos A-E de acuerdo con el siguiente procedimiento. Los excipientes e ingredientes activos se enumeran en la tabla 1 a continuación.

Excipientes	Función	mg/comprimido				
		A	B	C	D	E
Mesilato de rasagilina	Ingrediente activo	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12
Xilitol NF	Alcohol de azúcar	77,276	77,276	227,276	77,276	38,64
Aerosil 200 (Dióxido de silicio coloidal NF/ EP)	Agente de flujo	0,6	0,6	0,6	0,6	0,45
Ac-Di-Sol (croscarmelosa de sodio NF)	Disgregante	5,25	5,25	5,25	5,25	2,625
Almidón NF/EP	Aglutinante	10,0	10,0	10,0	10,0	5,0
Sabor a cereza n.º 11929 SD	Agente aromatizante	2,334	2,334	2,334	2,334	1,665
Sacarina de sodio USP	Edulcorante	1,0	1,0	1,0	1,0	0,75
Pharmaburst™ CI	Alcohol de azúcar / disgregante / agente de flujo secado por co-pulverización	245	245	-	245	94,75
Bicarbonato de sodio	Disgregante /efervescente	-	-	20	-	-
Ácido esteárico	Lubricante	3,7	2,0	4,0	-	-
Talco	Lubricante	3,7	2,0	4,0	-	-
Estearil fumarato de sodio	Lubricante	-	-	-	6,8	3,0
<b>Peso de comprimido total</b>		<b>352</b>	<b>349</b>	<b>278</b>	<b>351</b>	<b>150</b>

Nota: 3,12 mg de mesilato de rasagilina es equivalente a 2,0 mg de base de rasagilina.

### **Ejemplo 1**

- 20 Se preparó la formulación A usando los excipientes de la tabla 1, usando las siguientes etapas:
1. Se mezclaron xilitol, 0,3 mg/comp. de aerosil, mesilato de rasagilina, almidón NF, Ac-Di-Sol, 1,34 mg/comp. de sabor y 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio durante 5 minutos.
  2. Se añadió agua purificada USP a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante 60 segundos.
  3. Se secó el granulado (temp. de salida: 44°C).

4. Se tamizó el granulado a través de una pantalla de malla de 0,6.
5. Después, se mezcló el granulado con 0,3 mg/comp. de aerosil, Pharmaburst™, 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio y 1 mg/comp. de sabor a cereza durante 15 minutos.
6. Después, se mezcló la mezcla de la etapa 5 con ácido esteárico y talco durante 5 minutos.
- 5 7. Se prensaron los comprimidos hasta una dureza de 5 kPa.

#### Ejemplo 2

Se preparó la formulación B usando los excipientes de la tabla 1, usando las siguientes etapas:

1. Se mezclaron xilitol, 0,3 mg/comp. de aerosil, mesilato de rasagilina, almidón NF, Ac-Di-Sol, 1,34 mg/comp. de sabor y 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio durante 5 minutos.
- 10 2. Se añadió agua purificada USP a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante 60 segundos.
3. Se secó el granulado (temp. de salida: 44°C).
4. Se tamizó el granulado a través de una pantalla de malla de 0,6.
5. Después, se mezcló el granulado con 0,3 mg/comp. de aerosil, Pharmaburst™, 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio y 1 mg/comp. de sabor a cereza durante 15 minutos.
- 15 6. Después, se mezcló la mezcla de la etapa 5 con ácido esteárico y talco durante 5 minutos.
7. Se prensaron los comprimidos hasta una dureza de 6 kPa.

#### Ejemplo 3

Se preparó la formulación C usando los excipientes de la tabla 1, usando las siguientes etapas:

- 20 1. Se mezclaron 77,276 mg/comp. de xilitol, 0,3 mg/comp. de aerosil, mesilato de rasagilina, almidón NF, Ac-Di-Sol, 1,34 mg/comp. de sabor y 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio durante 5 minutos.
2. Se añadió agua purificada USP a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante 60 segundos.
3. Se secó el granulado (temp. de salida: 44°C).
4. Se tamizó el granulado a través de una pantalla de malla de 0,6.
- 25 5. Después, se mezcló el granulado con 0,3 mg/comp. de aerosil, bicarbonato de sodio, 150 mg/comp. de xilitol, 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio y 1 mg/comp. de sabor a cereza durante 15 minutos.
6. Después, se mezcló la mezcla de la etapa 5 con ácido esteárico y talco durante 5 minutos.
7. Se prensaron los comprimidos hasta una dureza de 4 kPa.

#### Ejemplo 4

Se preparó la formulación D usando los excipientes de la tabla 1, usando las siguientes etapas:

- 30 1. Se mezclaron xilitol, 0,3 mg/comp. de aerosil, mesilato de rasagilina, almidón NF, Ac-Di-Sol, 1,34 mg/comp. de sabor y 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio durante 5 minutos.
2. Se añadió agua purificada USP a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante 60 segundos.
3. Se secó el granulado (temp. de salida: 44°C).
4. Se tamizó el granulado a través de una pantalla de malla de 0,6.
- 35 5. Después, se mezcló el granulado con 0,3 mg/comp. de aerosil, Pharmaburst™, 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio y 1 mg/comp. de sabor a cereza durante 15 minutos.
6. Después, se mezcló la mezcla de la etapa 5 con estearil fumarato de sodio durante 5 minutos.
7. Se prensaron los comprimidos hasta una dureza de 5 kPa.

**Ejemplo 5**

Se preparó la formulación E usando los excipientes de la tabla 1, usando las siguientes etapas:

1. Se mezclaron xilitol, 0,15 mg/comp. de aerosil, mesilato de rasagilina, almidón NF, Ac-Di-Sol, 0,665 mg/comp. de sabor y 0,25 mg/comp. de sacarina de sodio durante 5 minutos.
2. Se añadió agua purificada USP a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante 50 segundos.
- 5 3. Se secó el granulado (temp. de salida: 44°C).
4. Se tamizó el granulado a través de una pantalla de malla de 0,6.
5. Después, se mezcló el granulado con 0,3 mg/comp. de aerosil, Pharmaburst™, 0,5 mg/comp. de sacarina de sodio y 1 mg/comp. de sabor a cereza durante 15 minutos.
6. Después, se mezcló la mezcla de la etapa 5 con estearil fumarato de sodio durante 5 minutos.
- 10 7. Se prensaron los comprimidos hasta una dureza de 5 kPa.

El sabor de los comprimidos preparados de acuerdo con la formulación E era favorable.

**Ejemplo 6**

Se preparó la formulación F usando los siguientes excipientes:

Formulación F	Excipientes
0,78 mg/comp.	Mesilato de rasagilina
79,62 mg/comp.	Manitol
0,6 mg/comp.	Aerosil 200
10,0 mg/comp.	Almidón 1500
10,0 mg/comp.	Almidón NF
245 mg/comp.	Pharmaburst CI
2,0 mg/comp.	Ácido esteárico
2,0 mg/comp.	Talco USP

Nota: 0,78 mg de mesilato de rasagilina es equivalente a 0,5 mg de base de rasagilina.

- 15 1. Se mezclaron manitol, 0,3 mg/comp. de aerosil, mesilato de rasagilina, almidón NF y almidón 1500 durante 5 minutos.
2. Se vertió agua purificada USP sobre la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante 15 segundos.
3. Se secó el granulado (temp. de salida: 44°C).
4. Se tamizó el granulado a través de una pantalla de malla de 0,6.
- 20 5. Se mezcló el granulado con 0,3 mg/comp. de aerosil y Pharmaburst™ durante 15 minutos.
6. Después, se mezcló la mezcla de la etapa 5 con ácido esteárico y talco durante 5 minutos.
7. Se prensaron los comprimidos hasta una dureza de 13 kPa.

El sabor de los comprimidos preparados de acuerdo con la formulación F no era favorable.

**Ejemplo 7**

- 25 Tiempos de disgregación y friabilidad: Tabla 2

Se sometieron a prueba los comprimidos para determinar el tiempo de disgregación usando el procedimiento de prueba de disgregación de USP (sección 701) como se describe anteriormente. Se sometió a prueba la friabilidad de acuerdo con el procedimiento de prueba de friabilidad de USP para comprimidos (sección 1216) como se describe anteriormente.

Tabla 2

Tiempos de disgregación y friabilidad de los comprimidos

Comprimido	A	B	C	D	E	F
Tiempo de disgregación (segundos)	46	40	90	16	20	27
Friabilidad (porcentaje)	0,43	0,3	Sin datos	0,37	0,1	Sin datos

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina, y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar.
- 5 2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende además un disgregante o un disgregante complementario.
3. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además un alcohol de azúcar complementario.
4. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que comprende
 

rasagilina o una sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina,

10 una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar,

un alcohol de azúcar complementario,

un agente de flujo complementario, y

un disgregante complementario.
- 15 5. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que los al menos dos alcoholes de azúcar se seleccionan de un grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y lactitol.
6. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que los al menos dos alcoholes de azúcar son manitol y sorbitol.
- 20 7. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la cantidad de las partículas que tienen una microestructura no filamentosa es de un 50 % a un 75 % en peso de la composición.
8. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en la que el disgregante o disgregante complementario es caolín, azúcar en polvo, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, alginato de sodio o una mezcla de cualquiera de estos.
- 25 9. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 8, en la que el disgregante es crospovidona y el disgregante complementario es croscarmelosa de sodio.
10. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en la que la cantidad de disgregante complementario es de desde un 0,5 % hasta un 5 % en peso de la composición.
11. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 10, en la que la cantidad de disgregante complementario es de un 1,5 % en peso de la composición; o es de un 1,7 % en peso de la composición.
- 30 12. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en la que la cantidad de disgregante es de desde un 5 % hasta un 15 % en peso de la composición.
13. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 12, en la que la cantidad de disgregante es de un 8 % en peso de la composición.
- 35 14. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 3-13, en la que el alcohol de azúcar complementario es manitol, xilitol, sorbitol, maltitol o lactitol.
15. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 2-14, en la que la cantidad de alcohol de azúcar complementario es de desde un 20 % hasta un 30 % en peso de la composición.
16. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende además un lubricante.
- 40 17. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 16, en la que el lubricante es estearil fumarato de sodio.
18. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en forma de un comprimido.
19. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en forma de una cápsula, comprimido oblongo, píldora comprimida, píldora recubierta, gragea, sobre, cápsula de gelatina dura o tira de disolución.
- 45 20. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 18, con una friabilidad igual a o menor de un 1 %.

21. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en forma no liofilizada.
22. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que está libre de lactosa, libre de celulosa microcristalina o libre de estearato de magnesio.
- 5 23. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en la que la composición farmacéutica sólida se disgrega en la cavidad oral de un ser humano dentro de un intervalo de 50 segundos.
24. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de rasagilina que es mesilato de rasagilina.
25. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en la que el agente de flujo es dióxido de silicio, y el agente de flujo complementario es dióxido de silicio.
- 10 26. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 4, 9, 10 ó 25, en la que la cantidad de agente de flujo complementario es de desde un 0,1 hasta un 1,0 % en peso de la composición.
27. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 26, en la que la cantidad de agente de flujo complementario es de un 0,2 % en peso de la composición; o es un 0,3 % en peso de la composición.
- 15 28. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en la que la cantidad de alcohol de azúcar complementario es de un 21,6 % en peso de la composición; o es un 25,7 % en peso de la composición.
29. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en forma de dosificación unitaria que comprende 1 mg de rasagilina, 2 mg de rasagilina, 1,56 mg de mesilato de rasagilina o 3,12 mg de mesilato de rasagilina.
30. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, que comprende
- 20 0,9 % de mesilato de rasagilina en peso de la composición;
- 70 % en peso de la composición de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar;
- 21,6 % de xilitol en peso de la composición;
- 0,2 % de dióxido de silicio en peso de la composición;
- 25 1,5 % de croscarmelosa de sodio en peso de la composición;
- 2,8 % de almidón en peso de la composición;
- 0,7 % de agente aromatizante en peso de la composición;
- 0,3 % de edulcorante en peso de la composición; y
- 2 % de estearil fumarato de sodio en peso de la composición; o
- 30 que comprende
- 2,1 % de mesilato de rasagilina en peso de la composición;
- 63,3 % en peso de la composición de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar;
- 25,7 % de xilitol en peso de la composición;
- 35 0,3 % de dióxido de silicio en peso de la composición;
- 1,7 % de croscarmelosa de sodio en peso de la composición;
- 3,3 % de almidón en peso de la composición;
- 1,1 % de agente aromatizante en peso de la composición;
- 0,5 % de edulcorante en peso de la composición; y
- 40 2 % de estearil fumarato de sodio en peso de la composición; o
- que comprende



- 3,12 mg de mesilato de rasagilina;
- 245 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar;
- 77,276 mg de xilitol;
- 5 0,6 mg de dióxido de silicio;
- 5.25 mg de croscarmelosa de sodio;
- 10,0 mg de almidón;
- 2,334 mg de un agente aromatizante;
- 1,0 mg de un edulcorante; y
- 10 6,8 mg de estearil fumarato de sodio; o
- que comprende
- 3,12 mg de mesilato de rasagilina;
- 94,75 mg de una mezcla de un disgregante, un agente de flujo y partículas que tienen una microestructura no filamentosa de al menos dos alcoholes de azúcar;
- 15 38,64 mg de xilitol;
- 0,45 mg de dióxido de silicio;
- 2,265 mg de croscarmelosa de sodio;
- 5,0 mg de almidón;
- 1,665 mg de un agente aromatizante;
- 20 0,75 mg de un edulcorante; y
- 3,0 mg de estearil fumarato de sodio.
31. Una composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 30, que tiene una dureza de 4-13 kPa.
- 25 32. Una composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que las partículas son partículas coprocesadas de los al menos dos alcoholes de azúcar.
33. Una composición farmacéutica sólida de la reivindicación 32, en la que las partículas son partículas secadas por co-pulverización de los al menos dos alcoholes de azúcar.
34. Uso de la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con la enfermedad de Parkinson.