

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 761**

51 Int. Cl.:
A01N 33/02 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07862906 .0**
96 Fecha de presentación: **13.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2101569**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **BASE DE RASAGILINA CRISTALINA SÓLIDA.**

30 Prioridad:
14.12.2006 US 875011 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.03.2012

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

72 Inventor/es:
**FRENKEL, Anton y
KOLTAI, Tamas**

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 375 761 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

Base de rasagilina cristalina sólida

5 **Antecedentes de la invención**

Las Patentes de Estados Unidos 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, 6.630.514 describen R(+)-N-propargil-1-aminoindano ("R-PAI"), también conocido como rasagilina. Se ha indicado que la rasagilina es un inhibidor selectivo de la forma B de la enzima monoamina oxidasa ("MAO-B") y es útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otras diversas afecciones por inhibición de MAO-B en el cerebro. La Patente de Estados Unidos 6.126.968 y la Publicación PCT WO 95/11016 describen composiciones farmacéuticas que comprenden sales de rasagilina.

El mesilato de rasagilina está aprobado para tratar la enfermedad de Parkinson como monoterapia o como un complemento con otros tratamientos. Véase, por ejemplo AGILECT®, Physician's Desk Reference (2006), 60ª Edición, Thomson Healthcare.

Se describe una síntesis de rasagilina en la Patente de Estados Unidos 5.532.415 en la que el ejemplo 3 describe la recuperación de la base de rasagilina en forma de un aceite después de la separación por cromatografía. Los otros ejemplos sintéticos en la Patente de Estados Unidos N° 5.532.415 muestran la preparación de la sal de rasagilina de su forma cruda o su forma racémica que se hace reaccionar con los ácidos adecuados para formar sales farmacéuticamente aceptables.

Sin embargo, la existencia o preparación de una forma cristalina de base libre de rasagilina no se describe en la técnica.

El documento US 2007/112217 describe un aceite de color pardo que contiene la base libre de rasagilina pero no describe la base libre de rasagilina sólida.

30 **Resumen de la invención**

La invención sujeto proporciona R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.

La invención sujeto también proporciona un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende: a) disolver una sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano en agua para formar una solución; b) enfriar dicha solución a una temperatura aproximadamente de 0-15 °C; c) basificar dicha solución a un pH de aproximadamente 11 para formar una suspensión; y d) obtener dicho R(+)-N-propargil-1-aminoindano de rasagilina cristalina de la suspensión.

La invención sujeto también proporciona un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende: a) obtener una primera solución orgánica de R(+)-N-propargil-1-aminoindano líquido; b) evaporar por completo el disolvente de la primera solución orgánica al vacío para formar un residuo; c) disolver el residuo en un segundo disolvente orgánico para formar una segunda solución orgánica; d) evaporar por completo el segundo disolvente orgánico de la segunda solución orgánica al vacío para formar un residuo; y e) mantener el segundo residuo a una temperatura entre 0 y 25 °C para formar R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.

La invención sujeto también proporciona un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende: a) obtener una solución de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino en un disolvente orgánico soluble en agua; b) combinar la solución con agua; c) enfriar dicha solución aproximadamente de 0 a 20 °C para formar R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino; y d) aislar el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Difractograma de difracción de rayos X de la base de rasagilina preparada de acuerdo con el Ejemplo 4.

Figura 2: Micrografía de la base de rasagilina preparada de acuerdo con el Ejemplo 4.

Figura 3: Micrografía de la base de rasagilina preparado de acuerdo con el Ejemplo 5.

Figura 4: Micrografía de la base de rasagilina preparado de acuerdo con el Ejemplo 6.

Figura 5: Micrografía de la base de rasagilina preparado de acuerdo con el Ejemplo 7.

Figura 6: Micrografía de la base de rasagilina preparado de acuerdo con el Ejemplo 8a.

Figura 7-10: Espectro FTIR de la base de rasagilina preparada de acuerdo con el Ejemplo 5.

Figura 11: Micrografía de la base de rasagilina preparada de acuerdo con el Ejemplo 9.

5 **Figura 12:** Micrografía de la base de rasagilina preparada de acuerdo con el Ejemplo 10.

Descripción detallada de la invención

La invención sujeto proporciona R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.

10

La invención sujeto también proporciona R(+)-N-propargil-1-aminoindano caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en 8,5, 12,6, 16,1, y 16,9, 20,3, 20,9, 25,4, 26,4 y 28,3 ± 0,2 grados dos theta; o por un punto de fusión de 38-41 °C.

15 La invención sujeto también proporciona una composición farmacéutica que comprende R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede formularse para aplicación transdérmica. La composición farmacéutica puede estar en forma de un parche transdérmico.

20

La invención sujeto también proporciona un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende: a) disolver una sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano en agua para formar una solución; b) enfriar dicha solución a una temperatura aproximadamente de 0-15 °C; c) basificar dicha solución a un pH de 11 para formar una suspensión; y d) obtener dicha rasagilina R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalina de la suspensión.

25

En una realización del procedimiento, el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino es de una pureza óptica mejorada con respecto al R(+)-N-propargil-1-aminoindano anterior a la cristalización.

30 La invención sujeto también proporciona un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende: a) obtener una primera solución orgánica de R(+)-N-propargil-1-aminoindano líquida; b) evaporar por completo el disolvente de la primera solución orgánica a vacío para formar un residuo; c) disolver el residuo en un segundo disolvente orgánico para formar una segunda solución orgánica; d) evaporar por completo el segundo disolvente orgánico de la segunda solución orgánica a vacío para formar un segundo residuo; y e) mantener el segundo residuo a una temperatura entre 0 y 25 °C para formar R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.

35

En una realización del procedimiento, el disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico son los mismos.

40 En otra realización, el disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico son alcoholes.

En todavía otra realización, el disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico son isopropanol.

45 En todavía otra realización del procedimiento, el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino es de una pureza óptica mejorada con respecto al R(+)-N-propargil-1-aminoindano anterior a la cristalización.

La invención sujeto también proporciona un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende: a) obtener una solución de R(+)-N-propargil-1-aminoindano en un disolvente orgánico soluble en agua; b) combinar la solución con agua; c) enfriar dicha solución entre 0 y 20 °C para formar R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino; y d) aislar el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.

50

En una realización del procedimiento, el disolvente orgánico soluble en agua es un alcohol.

En otra realización, el alcohol es etanol o isopropanol o una mezcla de etanol e isopropanol.

55

En todavía otra realización del procedimiento, el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino es de una pureza óptica mejorada con respecto al R(+)-N-propargil-1-aminoindano anterior a la cristalización.

60 En el desarrollo de composiciones farmacéuticas, la cristalinidad es una propiedad deseable en un ingrediente farmacéutico activo. Las sustancias de cristales permiten la facilidad del procedimiento y la formulación en la mayoría de los tipos de formas de dosificación farmacéutica.

65 Previamente, la base de rasagilina se había aislado en forma de un aceite y no como un sólido cristalino. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, es posible que la rasagilina se haya aislado previamente en forma de un aceite debido a la presencia de disolventes residuales, tales como tolueno o isopropanol. Los inventores han descubierto

sorprendentemente que la base de rasagilina puede estar aislada en una forma no higroscópica que permanece cristalina a temperatura ambiente.

5 La base de rasagilina cristalina tiene solubilidad en agua inferior que muchas sales de rasagilina, especialmente la sal mesilato, que es soluble en agua. La solubilidad del mesilato de rasagilina en agua es 92 mg/ml a un pH de 6,7 y 570 mg/ml a un pH de 3,3, ambos medidos a 25 °C. A la misma temperatura, la solubilidad de la base de rasagilina en agua es 5,5 mg/ml a un pH de 11.

10 La base de rasagilina cristalina puede usarse como un intermedio sintético que se va a usar para obtener una sal de rasagilina, tal como mesilato de rasagilina o tartrato de rasagilina. La base de rasagilina cristalina puede disolverse en un disolvente y hacerse reaccionar con un ácido para formar una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. La cristalización de la base de rasagilina puede proporcionar la purificación adicional de la sal de adición de ácidos. Con frecuencia, la solubilidad en agua es una característica importante de un ingrediente farmacéutico activo, especialmente al formular composiciones orales. A veces, se desea la lipofilicidad de un ingrediente
15 farmacéutico activo al formular otras composiciones farmacéuticas. La base de rasagilina cristalina puede ser útil para formular composiciones farmacéuticas en las que se desea una baja solubilidad en agua. Por ejemplo, las composiciones para administraciones transdérmicas pueden formularse a partir de compuestos lipófilos. Los ejemplos de dichas composiciones transdérmicas incluyen ungüentos, cremas y parches.

20 *Formulaciones transdérmicas y parches transdérmicos*

Los parches transdérmicos son parches adhesivos medicados colocados en la piel para administrar una dosis de liberación prolongada de medicación a través de la piel y hacia el flujo sanguíneo. Puede administrarse una amplia diversidad de productos farmacéuticos a través de los parches transdérmicos, tales como nicotina para dejar de
25 fumar, escopolamina para enfermedades del movimiento, estrógeno para la menopausia y la prevención de la osteoporosis, nitroglicerina para la angina, lidocaína para alivio del dolor de Herpes Zoster. Algunos productos farmacéuticos deben combinarse con otras sustancias, tales como alcohol, para aumentar su capacidad de penetrar en la piel. Las moléculas de insulina, y muchos otros productos farmacéuticos; sin embargo, son demasiado grandes para pasar a través de la piel. Los parches transdérmicos tienen varios componentes importantes, incluyendo un revestimiento para proteger el parche durante el almacenamiento, el fármaco, adhesivo, una membrana (para controlar la liberación del fármaco del depósito), y un respaldo para proteger el parche del ambiente externo. Los dos tipos más comunes de parches transdérmicos son tipo matriz y de depósito ("Transdermal Patches", Wikipedia, 15 de noviembre de 2007, Wikipedia Foundation, Inc., 13 de diciembre de 2007 <http://en.wikipedia.org/wiki/Transdermal_patch>; y Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición,
35 2000).

En los parches tipo depósito, se combina un fármaco con un líquido inerte, no volátil, tal como aceite mineral, mientras que el fármaco en los parches tipo matriz se dispersa en una matriz de polímero hidrófilo o lipófilo, tal como polímeros acrílicos o vinílicos. Los polímeros adhesivos, tales como poliisobutileno, se usan para mantener el parche
40 en el lugar en la piel (Stanley Scheindlin, (2004) "Transdermal Drug Delivery: PAST, PRESENT, FUTURE," Molecular Interventions, 4: 308-312).

La principal limitación para la administración del fármaco transdérmico es la propiedad de barrera intrínseca de la piel. A menudo, los potenciadores de penetración se añaden a las formulaciones de fármaco transdérmico para
45 alterar la superficie de la piel y provocar una administración más rápida del fármaco. Los potenciadores de penetración típicos incluyen alcoholes de alto punto de ebullición, dioles, ésteres de ácidos grasos, ácido oleico y disolventes con base de glicerol, y se añaden comúnmente a una concentración del uno al 20 por ciento (p/p) (Melinda Hopp, "Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products," Drug Delivery).

50 La rasagilina también puede usarse en combinación con otros fármacos en un parche transdérmico, tal como levodopa, L-carbidopa, benserazida, ladostigil, alcohol pentahídrico, alcohol hexahídrico o riluzola.

Detalles experimentales

55 **Ejemplo 1** - Aislamiento de la base de rasagilina por división y extracción.

El mesilato de rasagilina se preparó básicamente como se describe en la Patente de Estados Unidos 5.532.415 ejemplo 6B, con la excepción de que la sal tartrato se dividió por adición de NaOH, y la base libre de rasagilina se
60 aisló en forma de un aceite. Después, la sal mesilato se formó por la adición de ácido metanosulfónico.

Se disolvieron 120 g de mesilato de rasagilina en 700 ml de agua desionizada. Se añadieron 400 ml de tolueno y la mezcla se basificó con una solución al 25% de NaOH a un pH de aproximadamente 14. Después de agitar, las dos fases se separaron. La fase inferior de agua se extrajo con 200 ml de tolueno. Se dejó que las fases se separaran y la fase acuosa se desechó.
65

Las dos extracciones toluénicas se combinaron y el disolvente se destiló al vacío. El rendimiento de la base de rasagilina fue de 88,5 g de un aceite de color amarillento con un punto de fusión por debajo de 20 °C.

5 Se muestrearon 25,1 g de la base de rasagilina líquida. La muestra se mezcló con etanol y el disolvente se destiló al vacío. Quedaron 22,6 g del residuo de la base de rasagilina, en la forma de un aceite de color amarillento después de la evaporación del etanol. La base de rasagilina en forma de aceite permaneció en forma de aceite durante varias semanas, y no se cristalizó de manera espontánea.

Ejemplo 2 - Aislamiento de la base de rasagilina por división y extracción.

10

Se disolvieron 155 g de tartrato de rasagilina, preparado básicamente como se describe en la Patente de Estados Unidos 5.532.415 ejemplo 6B, y 20 g de mesilato de rasagilina, preparado como se ha descrito en el ejemplo 1, en 800 ml de agua. A la solución se le añadieron 400 ml de tolueno y la mezcla se basificó con una solución al 25% de NaOH a un pH de aproximadamente 14 y se calentó a 45 ± 5 °C.

15

Después de la agitación, las dos fases se separaron. La fase de agua inferior se extrajo dos veces con 300 ml de tolueno a 45 ± 5 °C. Las fases orgánicas se combinaron y la fase acuosa se desechó.

20

La fase orgánica combinada se lavó con 200 ml de agua desionizada. Después, el disolvente se destiló al vacío y se añadieron 50 ml de isopropanol al residuo resultante. El disolvente se eliminó al vacío, se añadieron 50 ml más de isopropanol y después se eliminó al vacío. Se formaron 100 g de base de rasagilina líquida similar a un jarabe.

Ejemplo 3 - División y cristalización espontánea del agua.

25

Se disolvieron 15 g de mesilato de rasagilina en 150 ml de agua mientras se agitaba. La solución se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente una solución al 25% de NaOH. Durante la adición, la temperatura del lote se mantuvo entre 3 y 5 °C. La precipitación del sólido se observó después de alcanzar un pH de 7,5. Después de alcanzar un pH de 11, se detuvo la adición de NaOH, el lote se agitó mientras se enfriaba durante una hora y se filtró. La filtración procedió rápidamente. El producto sólido se lavó con agua en el filtro y se secó al vacío.

30

Se obtuvieron 8,8 g de base de rasagilina sólida seca. El rendimiento fue del 91,6%. Se determinó que el punto de fusión del sólido era 38,2-38,4 °C.

Ejemplo 4 - Cristalización de fusión

35

Se disolvieron 6 g de líquido de base de rasagilina en forma de jarabe, del ejemplo 1, después de la evaporación toluénica en 20 ml de isopropanol. La solución se evaporó en un lote de agua templada utilizando un evaporador rotatorio a 12 mbar de vacío hasta completar la eliminación del disolvente. Después, el residuo se disolvió en 20 ml más de isopropanol y la evaporación se repitió. El residuo resultante cristalizó de manera espontánea a temperatura ambiente después de unas pocas horas. El residuo sólido cristalino se determinó que era una base de rasagilina. Se obtuvieron 5,2 g de la base sólida cristalina. El rendimiento fue cuantitativo.

40

Ejemplo 5 - Adición de una solución etanólica de rasagilina al agua

45

Se disolvieron 2,4 g de la base de rasagilina del ejemplo 1 en 2,4 g de etanol. La solución se añadió gota a gota a 5 ml de agua fría (0-5 °C) mientras se agitaba, y se formó un precipitado de color blanco durante la adición. La mezcla resultante se agitó mientras se enfriaba durante aproximadamente 30 minutos y se filtró. La filtración procedió rápidamente, y el producto sólido se secó a masa constante al vacío.

50

Se obtuvieron 2,15 g de rasagilina cristalina sólida, con una producción del 89,6%.

Análisis: Pureza cromatográfica por HPLC ~100%, Ensayo por HPLC - 99,0%.

Ejemplo 6 - Adición de agua a una solución etanólica de rasagilina.

55

Se disolvieron 3 g de base de rasagilina del ejemplo 1 en 5 ml de etanol. La solución se agitó a temperatura ambiente y se añadieron 4,5 ml de agua. No hubo precipitación. La solución resultante se enfrió, y se observó una precipitación de 12 °C de un material de color blanco. La mezcla se enfrió a ~0 °C, se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y se filtró. La filtración procedió rápidamente. El producto sólido se lavó con agua en el filtro y se secó al vacío.

60

Se obtuvieron 2,72 g de rasagilina cristalina sólida, con un rendimiento del 90,0%.

Análisis: Pureza cromatográfica por HPLC ~100%, Ensayo por HPLC - 100,0%.

65

Ejemplo 7 - Adición de una solución isopropanólica de rasagilina al agua.

Se disolvieron 8,2 g de base de rasagilina del ejemplo 1 en 10 ml de isopropanol y la solución se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 14 ml de agua. No hubo precipitación. La solución resultante se enfrió y se observó una precipitación de 17 °C del material blanco. A la mezcla se le añadieron 20 ml de agua desionizada y la mezcla se enfrió adicionalmente a ~0 °C, se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y se filtró.

La filtración procedió rápidamente. El producto sólido se lavó con agua en el filtro y se secó al vacío. Se obtuvieron 5,96 g de rasagilina cristalina sólida con un rendimiento del 72,7%.

10 **Análisis:** Pureza cromatográfica por HPLC ~100%, Ensayo por HPLC - 99,7%.

Ejemplo 8 - Adición de agua a una solución isopropanólica de rasagilina.

Extracción A

15 Se disolvieron 148 g de base de rasagilina (48,0 g del ejemplo 1, y 100,0 g del ejemplo 2) en 180 ml de isopropanol. La solución se enfrió a 17 °C y se añadieron 252 ml de agua desionizada a esta temperatura. La solución se enfrió a 10 °C y se sembró con base de rasagilina sólida. Se observó la cristalización inmediata. Después, a la mezcla se le añadieron 100 ml de agua. La mezcla se enfrió a 1 °C, se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó en el filtro con 200 ml de agua y se secó al vacío.

Se obtuvieron 138,9 g de rasagilina cristalina sólida, con un rendimiento del 93,8%. Se determinó que el punto de fusión en una capilaridad abierta era 39,0-39,2 °C.

25 **Análisis:** Pureza cromatográfica por HPLC ~100%, Ensayo por HPLC - 98,5%.

Extracción B

30 Las aguas madre y las aguas de lavado de la extracción A se combinaron, y el producto sólido se precipitó en la mezcla. El material de color amarillento se separó por filtración y se secó al vacío.

Se obtuvieron 1,5 g de base de rasagilina cristalina sólida con un rendimiento del 1,0%.

Análisis

35 Se descubrió que la base de rasagilina cristalina sólida que se sintetizó en los ejemplos 3-8 era de alta pureza.

40 Se midió el mismo valor del punto de fusión (41 °C por calorimetría diferencial de barrido (CDB) o 38-39 °C en una capilaridad abierta) para todos los lotes de la base de rasagilina cristalina. Los bajos niveles de productos volátiles (agua y disolventes residuales) se descubrieron por Karl Fischer (KF) y por procedimientos de análisis termogravimétrico (TGA). Esto indicó que la base de rasagilina cristalina no es higroscópica.

45 Se descubrió que la base de rasagilina cristalina es libremente soluble en disolventes orgánicos polares y no polares, tales como alcoholes, acetonas, acetato de etilo, tolueno, éter de dietilo, dioxano, hexano y n-heptano.

50 Se descubrió que todos los lotes de base de rasagilina sólida eran altamente cristalinos por difracción de rayos X en polvo (XRD) y el procedimiento de CDB. El XRD característico y los patrones infrarrojos de transferencia Fourier (FTIR) y el rango de fusión estrecho reproducible y la entalpía muestran la misma composición polimórfica de todos los lotes experimentales de los ejemplos 3-8. La forma de cristal se denominó como Forma I.

El Equipo de difracción de rayos X usado fue un detector modelo X'TRA difractor de polvo de rayos X Scintag, Cu-tube, de estado sólido.

55 Soporte de muestras: un soporte de muestras redondo de aluminio convencional con placa de cuarzo de fondo cero con cavidad de 25 (diámetro)*0,5 (prof.) mm.

Parámetros de barrido: Intervalo: 2-40 grados dos theta.

Modo de barrido: Barrido continuo

60 Tamaño de la etapa: 0,05 grad.

Velocidad: 5 grad./min.

65 Los picos de una muestra preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 se enumeran a continuación. Los picos más

característicos se enumeran en negrita.

Forma I

8,5
12,6
16,1
16,9
20,3
20,9
25,4
26,4
28,3

El análisis FTIR de las muestras se realizó como se indica a continuación:

- 5 Equipo: Perkin Elmer Spectrum One FT-IR Spectrometer S/N 58001.
Parámetros: Las muestras se estudiaron en el modo DRIFT. Todos los espectros se midieron en 16 barridos.
Resolución: 4,0 cm⁻¹.

10 Todas las muestras de base de rasagilina sólida preparadas en este estudio aparecen como polvo cristalino de color blanco (con la excepción del Extracto B del ejemplo, que se aisló en forma de un polvo de color amarillento). La observación microscópica muestra que las condiciones de cristalización afectan en gran medida al tamaño y morfología de la partícula. La cristalización cosechada proporciona cristales no agregados regulares grandes mientras que la precipitación espontánea dio como resultado la formación de pequeñas partículas agregadas. La diferencia en la morfología de la partícula no está relacionada con el polimorfismo.

15 La morfología y el tamaño de la partícula de la base de rasagilina cristalina de los ejemplos anteriores se muestran en la tabla que se indica a continuación. La morfología y el tamaño de partícula se determinaron por observación microscópica.

Ejemplo	Morfología	Intervalo del tamaño de partícula (µm)
4	Partículas irregulares	250-1000
5	Rodillos pequeños	5-50
6	Rodillos	30-150
7	Rodillos agregados pequeños	5-50
8	Rodillos	250-2000

20 Materiales de partida para los Ejemplos, 9, 10 y 11:

- (1) Hemitartrato de Rasagilina Húmeda que contiene -10-15% de disolvente residual y el 0,7% de isómero S.
(2) Base Racémica PAI, aceite, Contenido de PAI - 94% por HPLC

25 **Ejemplo 9** - División y precipitación de cristalización de emulsión cosechada de isopropanol-agua.

70,0 g de sal de tartrato de rasagilina (1) suspendida en 320 ml de agua desionizada en agitación. La suspensión se calentó a 45 °C y se añadieron 31 ml de una solución al 25% de NaOH con 160 ml de tolueno. La mezcla se agitó y la emulsión resultante se estableció. Dos fases se separaron. La fase acuosa inferior (pH = 13-14) se desechó. La fase toluénica superior se lavó con 100 ml de agua desionizada a 45 °C y se dejó en reposo. La fase acuosa inferior (pH = 9-10) se desechó.

30 La solución toluénica se evaporó al vacío en el evaporador, después de la finalización de la evaporación del disolvente, se añadieron 50 ml de isopropanol al residuo y la evaporación continuó.

35 Después de la finalización de la evaporación, se añadieron 25 ml de isopropanol y se retiró por destilación en las mismas condiciones.

El residuo, aceite de base R-PAI (33,9 g), se disolvió en 41 ml de isopropanol.

40 La solución se enfrió a 15 °C y se añadieron 58 ml de agua desionizada en porciones en 2 horas en enfriamiento y agitación. Durante la adición de agua, se formó el precipitado oleoso. La emulsión resultante de aceite en agua se agitó a 1-3 °C durante una hora, pero no se observó cristalización.

45 El lote se sembró con base de rasagilina cristalina a 1-3 °C y tuvo lugar la cristalización exotérmica inmediata. A la suspensión resultante se le añadieron 50 ml de agua para mejorar el flujo y la agitación. El lote se agitó durante 30 minutos más y se filtró. El sólido se lavó con agua y secado a temperatura ambiente al vacío.

Se obtuvieron 31,5 g de base R-PAI seca sólida, con un rendimiento del 92% sobre la base de aceite. La Figura 11

es una micrografía de esta base de rasagilina.

Análisis: Punto de fusión (por CDB) - 40,8 °C, isómero S por HPLC 0,02%, Pureza por HPLC - 100%, Ensayo por HPLC - 98%.

5

Ejemplo 10 - División y precipitación de cristalización cosechada de isopropanol-agua de una solución isopropanol-agua.

Se suspendieron 100,0 g de tartrato de rasagilina (1) en 458 ml de agua desionizada, se añadieron 229 ml de tolueno y se introdujeron 46 ml de una solución al 25% de NaOH en agitación. La mezcla se calentó a 45 °C, se agitó a 45 °C durante 15 minutos y se dejó en reposo a esta temperatura.

Las dos fases se separaron. La fase acuosa inferior (pH = 13-14) se desechó y la fase toluenica superior se lavó con 140 ml de agua desionizada. La emulsión resultante se dejó en reposo y se separaron dos fases. La fase acuosa inferior (pH = 9-10) se desechó y la solución toluenica se evaporó al vacío en el evaporador.

Después de la finalización de la evaporación del disolvente, al residuo se le añadieron 60 ml de isopropanol y la evaporación continuó.

Después de la finalización de la evaporación, se añadieron 50 ml de isopropanol y se retiró por destilación en las mismas condiciones.

El residuo, aceite de base de R-PAI (46,4 g), se disolvió en 56 ml de isopropanol.

La solución se enfrió a 16 °C y se añadieron 147,5 ml de agua desionizada en porciones en 3 horas en enfriamiento y agitación. Durante la adición de agua, se observó el desarrollo de la precipitación y el lote se sembró inmediatamente con base R-PAI cristalina.

La suspensión resultante se enfrió a 2 °C, se agitó a esta temperatura durante toda la noche y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente al vacío.

30

Se obtuvieron 48,1 g de base R-PAI seca sólida, con un rendimiento del 96% en base de aceite. La Figura 12 es una micrografía de esta base de rasagilina.

Análisis: Punto de fusión (por CDB) - 41,3 °C, isómero S por HPLC 0,01%, Pureza por HPLC - 100%, Ensayo por HPLC - 96%.

35

Ejemplo 11 - Precipitación de la cristalización de base PAI racémica (AF-8026) de isopropanol-agua.

Se disolvieron 51,0 g de aceite de base PAI racémico (2) en 50 ml de isopropanol. El disolvente se retiró por destilación de la solución al vacío en el evaporador.

El residuo (49,4 g) se disolvió en 60 ml de isopropanol, se agitó y se enfrió. Se añadieron 156 ml de agua desionizada en porciones en 3 horas en enfriamiento y agitación. Durante la adición de agua, se formó el precipitado oleoso. El lote se sembró con base de rasagilina cristalina, y no se observó cristalización.

45

La emulsión resultante de aceite en agua se agitó a 3 °C durante 1 hora, no se observó cristalización.

El lote se cristalizó espontáneamente durante la agitación durante una noche a 1 °C. El sólido se filtró, pero durante la filtración comenzó a fundirse. A temperatura ambiente, el producto sólido se licuó completamente en el filtro en 1-2 minutos.

50

El material se muestreó antes de la finalización de la fusión.

Análisis: Isómero S por HPLC 49,4%, Ensayo por HPLC - 87%.

55

Análisis

Los ejemplos 9, 10 y 11 que se han presentado anteriormente muestran que la capacidad de cristalizar a temperatura ambiente es una propiedad intrínseca de la base de rasagilina pura (isómero R). La base PAI racémica existe a temperatura ambiente sólo en forma líquida, su punto de fusión está entre 1 y 18 °C (Ejemplo 11).

60

Los ejemplos también muestran que la cristalización de la base de rasagilina contaminada con el isómero S proporciona una purificación significativa del producto cristalizado. La materia prima que contiene el 0,7% de isómero S se procesó en la base de rasagilina cristalina sólida con sólo el 0,01-0,02% del isómero S.

65

Los ejemplos 9, 10 y 11 también muestran la misma tendencia en el tamaño de partícula del producto cristalizado como se ha descrito en los Ejemplos anteriores. La cristalización cosechada lentamente a 10-16 °C (Ejemplo 9) proporciona un tamaño de partícula más alto de la base de rasagilina que la cristalización de emulsión a 1-3 °C (Ejemplo 10).

5

REIVINDICACIONES

1. R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.
- 5 2. El R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino de la reivindicación 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en 8,5, 12,6, 16,1, 16,9, 20,3, 20,9, 25,4, 26,4 y $28,3 \pm 0,2$ grados dos theta.
3. La base de rasagilina cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 que está
10 **caracterizada por** un punto de fusión de 38-39 °C cuando se determina en una capilaridad abierta o de 41 °C cuando se determina por calorimetría diferencial de barrido.
4. Una composición farmacéutica que comprende R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 formulada para aplicación transdérmica o en forma de un parche transdérmico.
6. Un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende:
20
 - a. disolver una sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano en agua para formar una solución;
 - b. enfriar dicha solución a una temperatura de 0-15 °C;
 - c. basificar dicha solución a un pH de 11 para formar una suspensión; y
 - d. obtener dicha rasagilina R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalina a partir de la suspensión.
- 25 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino es de una pureza óptica mejorada con respecto al R(+)-N-propargil-1-aminoindano anterior a la cristalización.
8. Un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende:
30
 - a. obtener una primera solución orgánica de R(+)-N-propargil-1-aminoindano líquido;
 - b. evaporar completamente el disolvente de la primera solución orgánica a vacío para formar un residuo;
 - c. disolver el residuo en un segundo disolvente orgánico para formar una segunda solución orgánica;
 - d. evaporar completamente el segundo disolvente orgánico de la segunda solución orgánica a vacío para formar un
35 segundo residuo; y
 - e. mantener el segundo residuo a una temperatura entre 0 y 25 °C para formar el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.
9. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que el disolvente orgánico y el segundo disolvente
40 orgánico son los mismos y ambos son alcoholes, o en el que el disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico son isopropanol.
10. El procedimiento de la reivindicación 8 ó 9, en el que el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino formado en la etapa e) es de una pureza óptica mejorada con respecto al R(+)-N-propargil-1-aminoindano anterior a
45 la cristalización.
11. Un procedimiento para la fabricación de R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino que comprende:
 - a. obtener una solución de R(+)-N-propargil-1-aminoindano en un disolvente orgánico soluble en agua;
 - 50 b. combinar la solución con agua;
 - c. enfriar dicha solución a entre 0 y 20 °C para formar R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino; y
 - d. aislar el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico soluble en agua es un
55 alcohol.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicho alcohol es etanol o isopropanol o una mezcla de etanol e isopropanol.
- 60 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que el R(+)-N-propargil-1-aminoindano cristalino es de una pureza óptica mejorada con respecto al R(+)-N-propargil-1-aminoindano anterior a la cristalización.

Figura 1

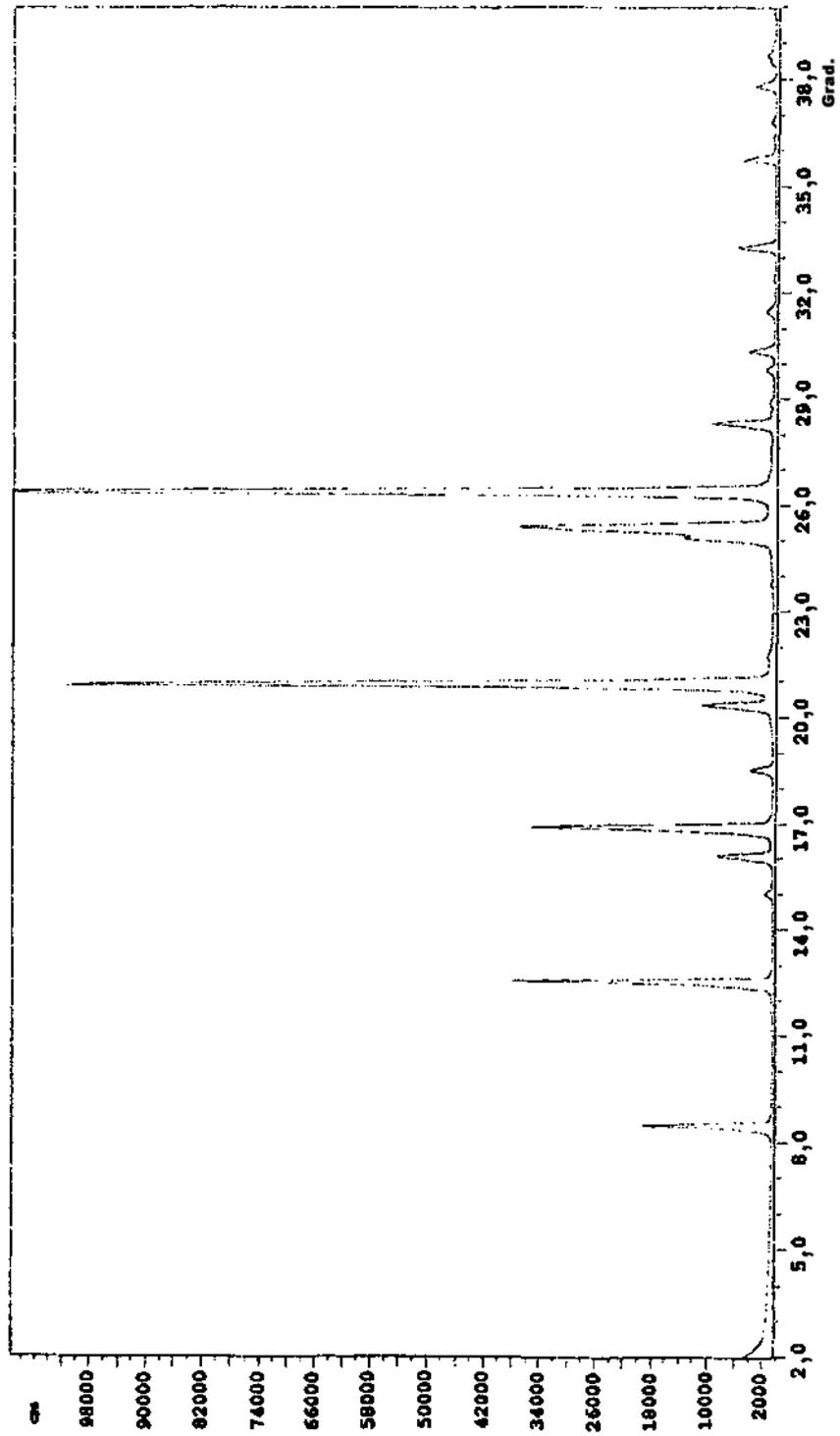


Figura 2



Figura 3

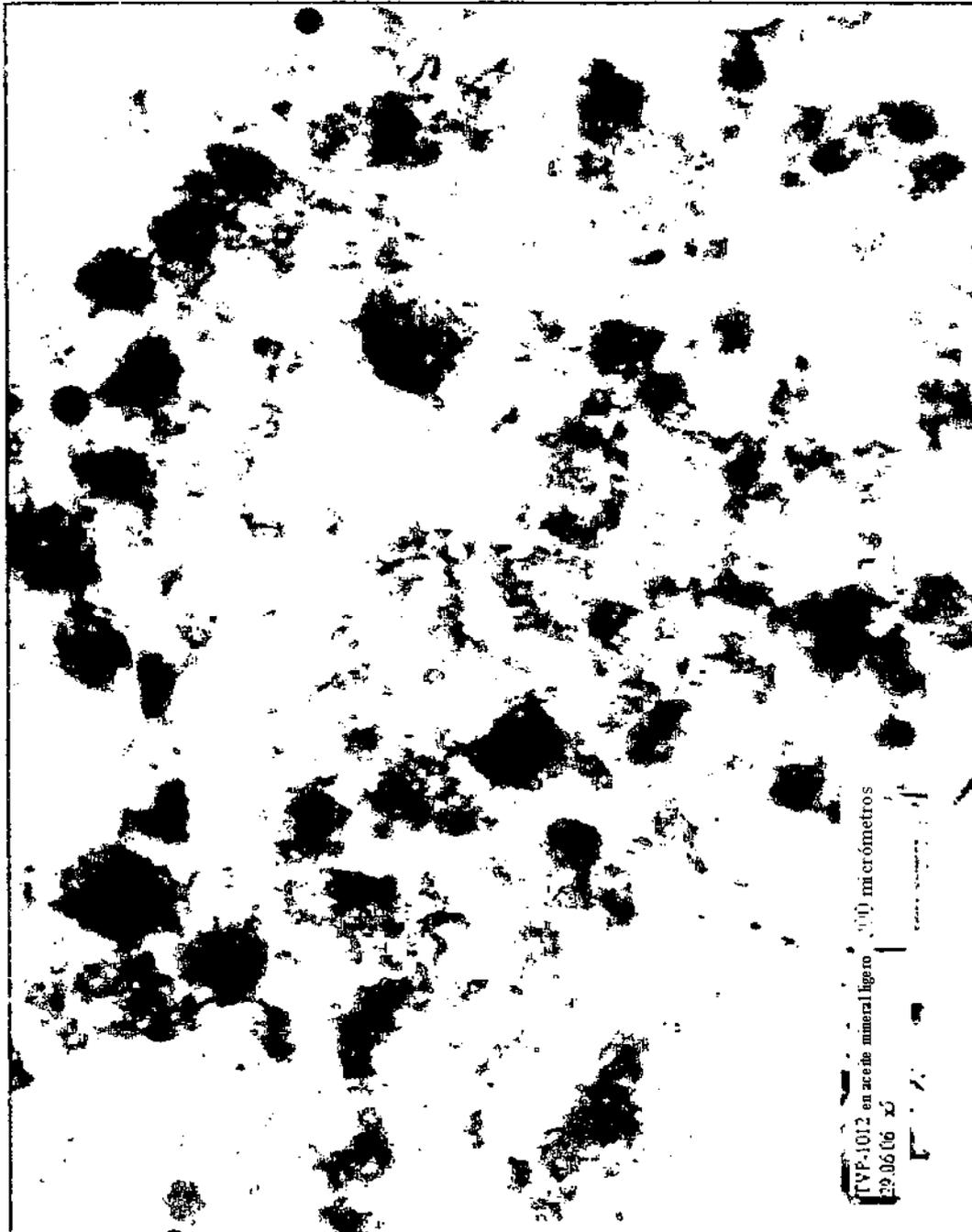


Figura 4

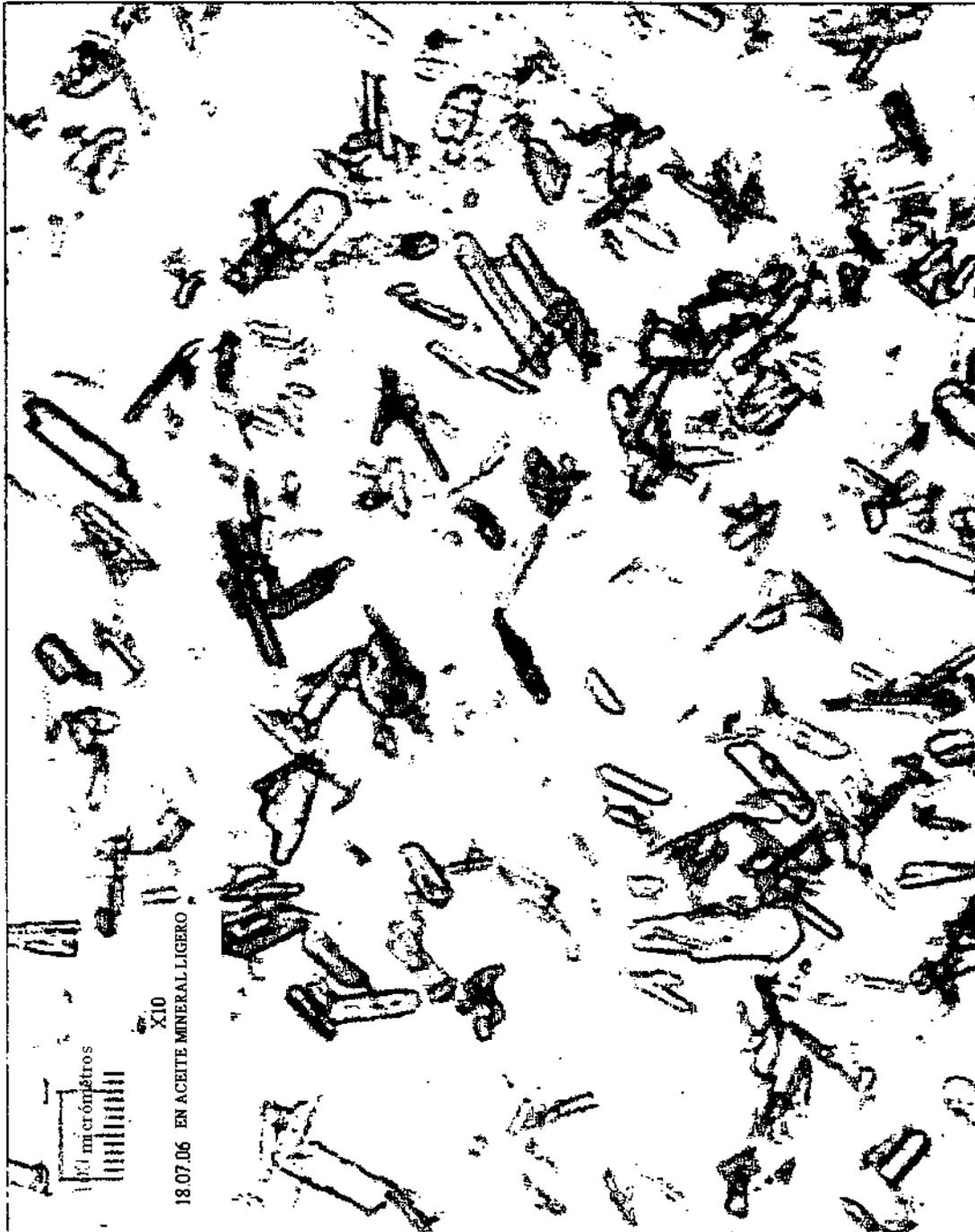


Figura 5

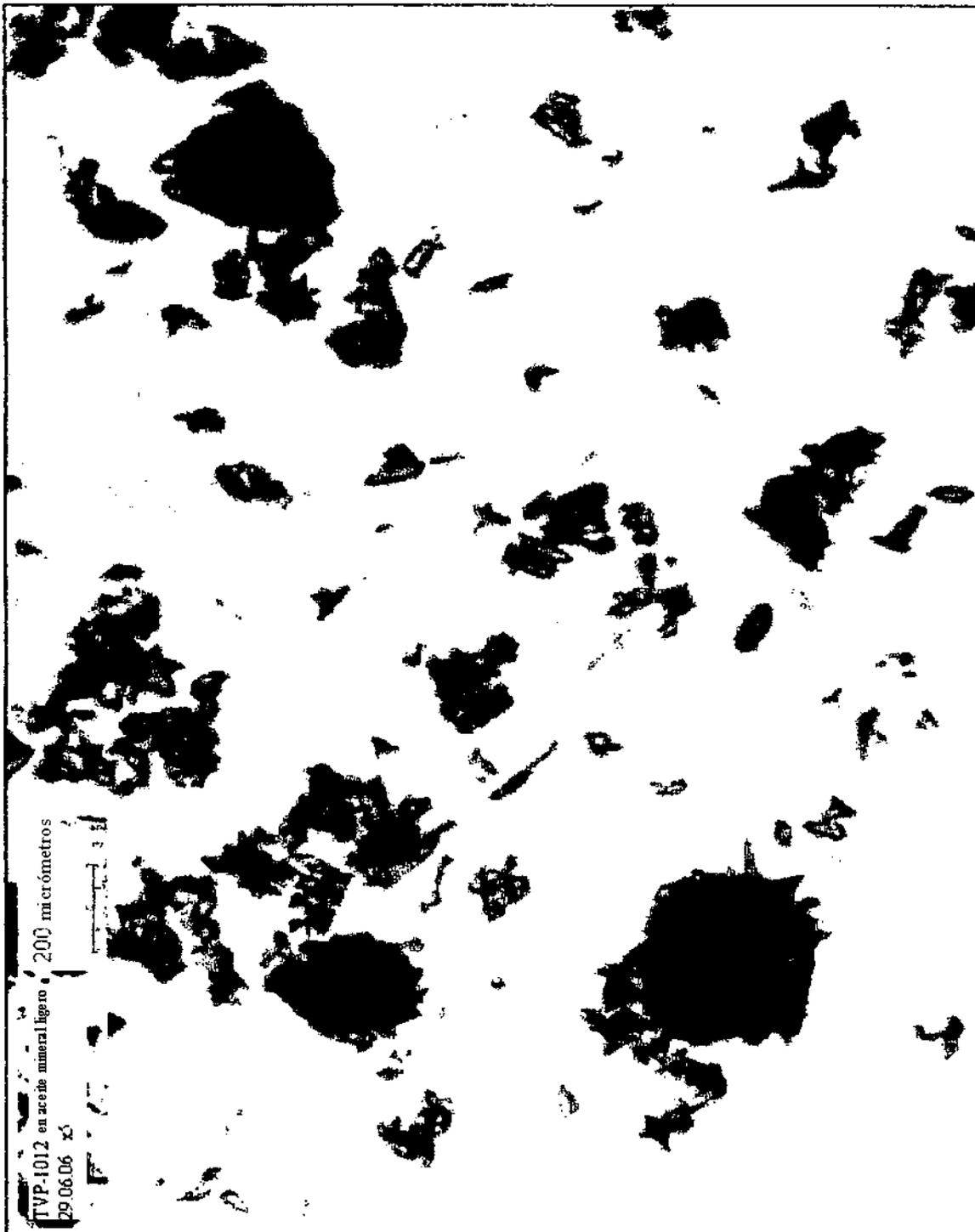


Figura 6



Figura 7

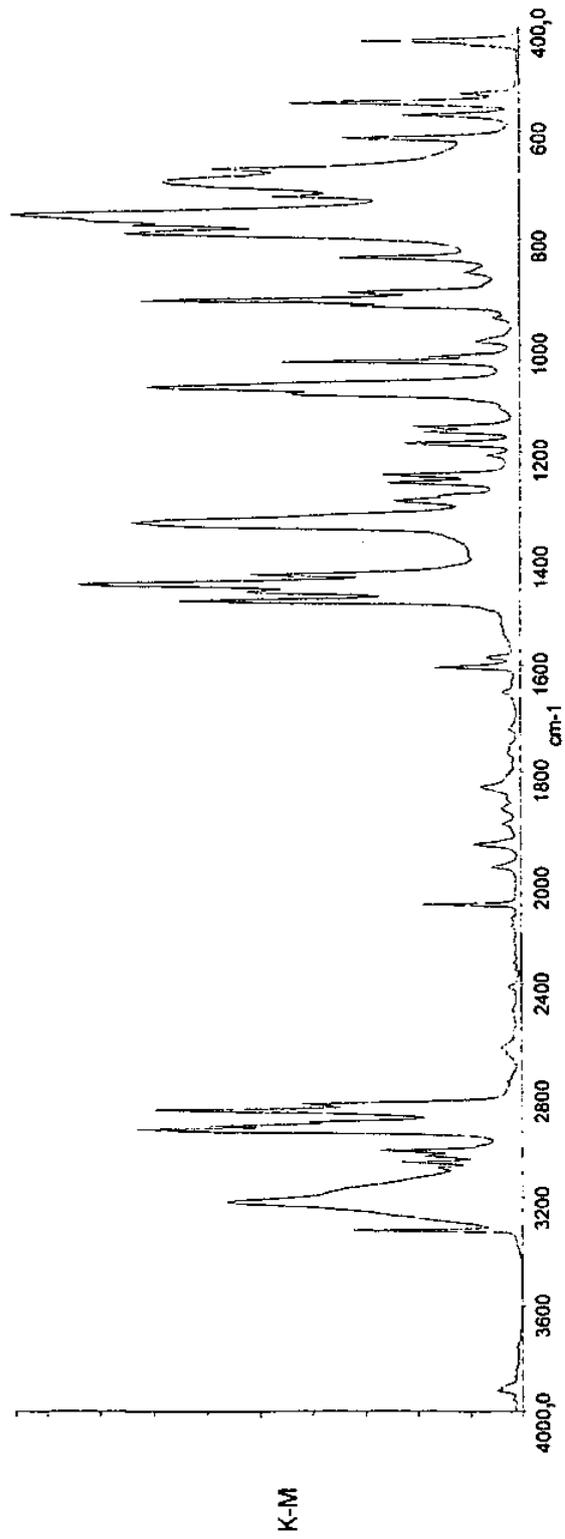


Figura 8

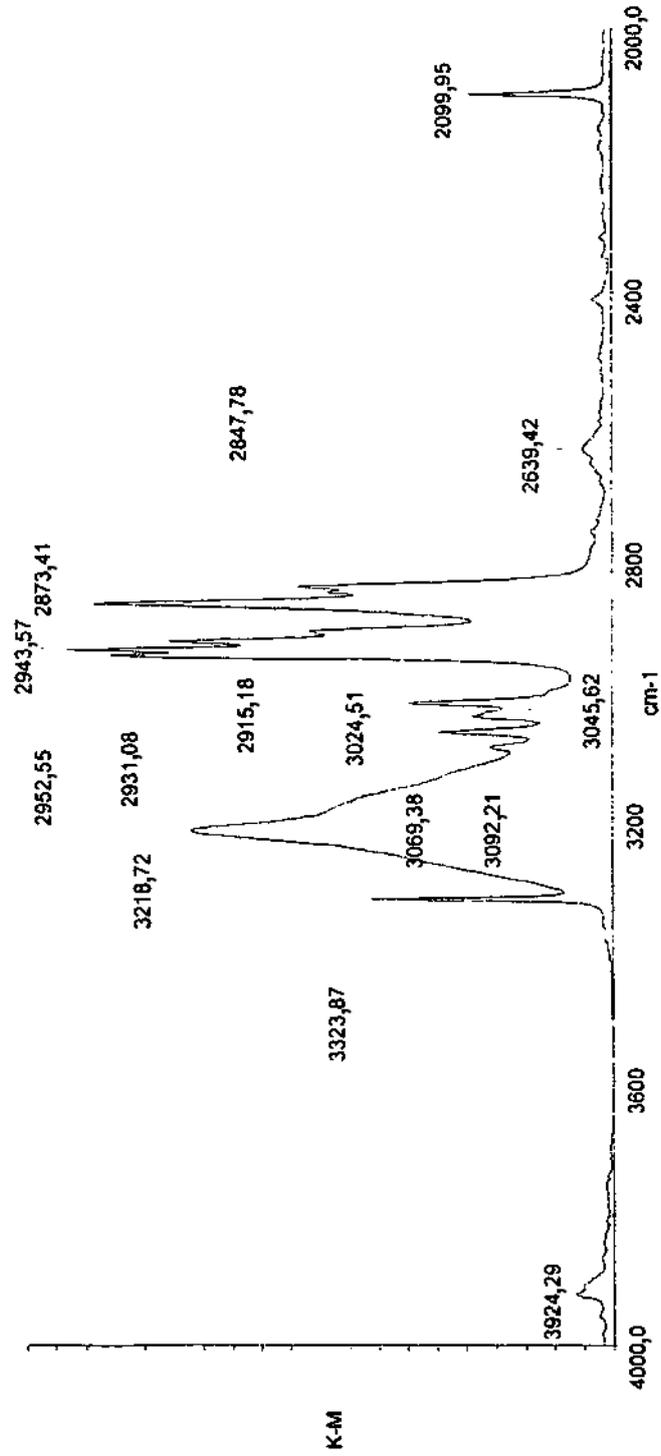


Figura 9

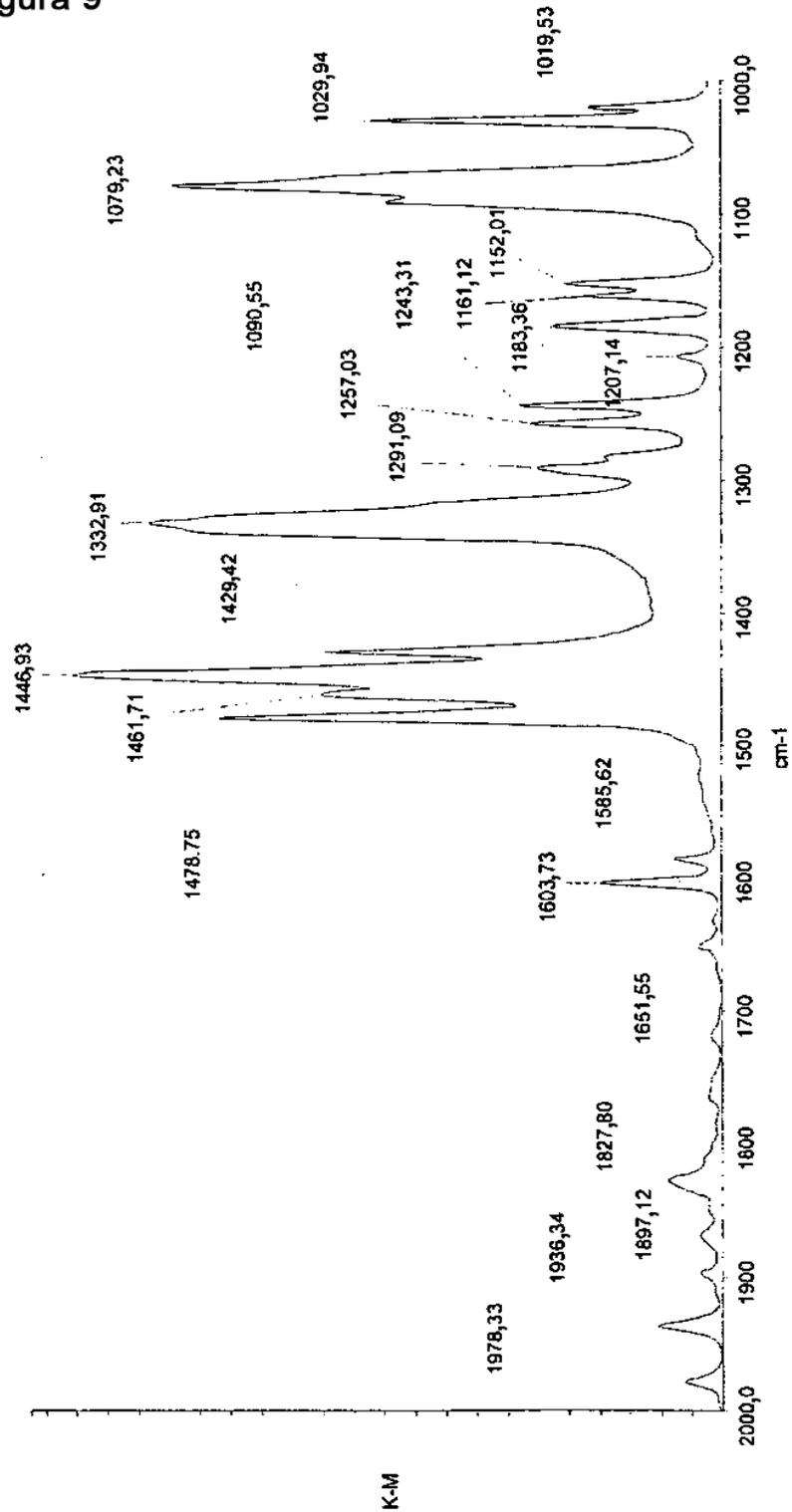


Figura 10

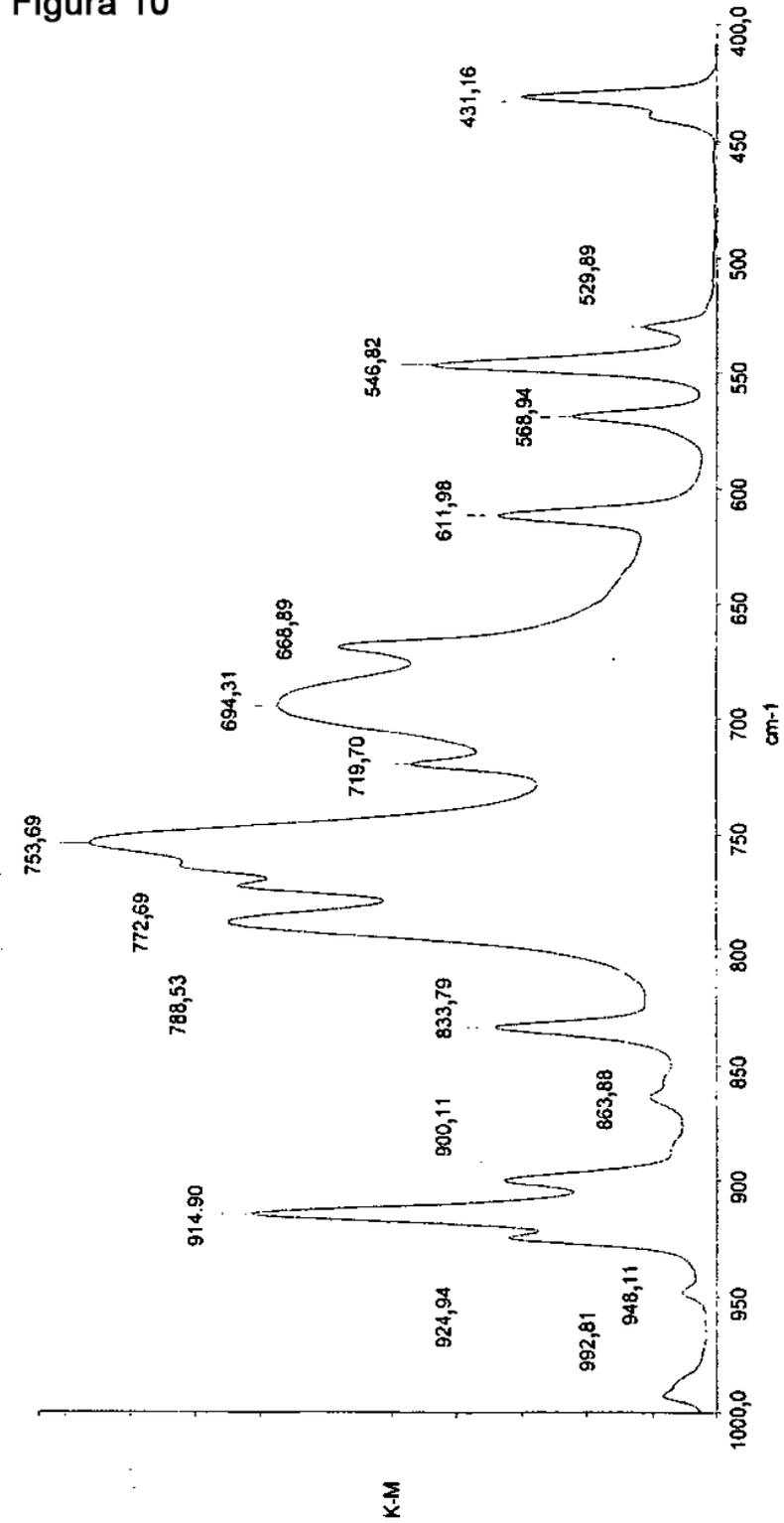


Figura 11

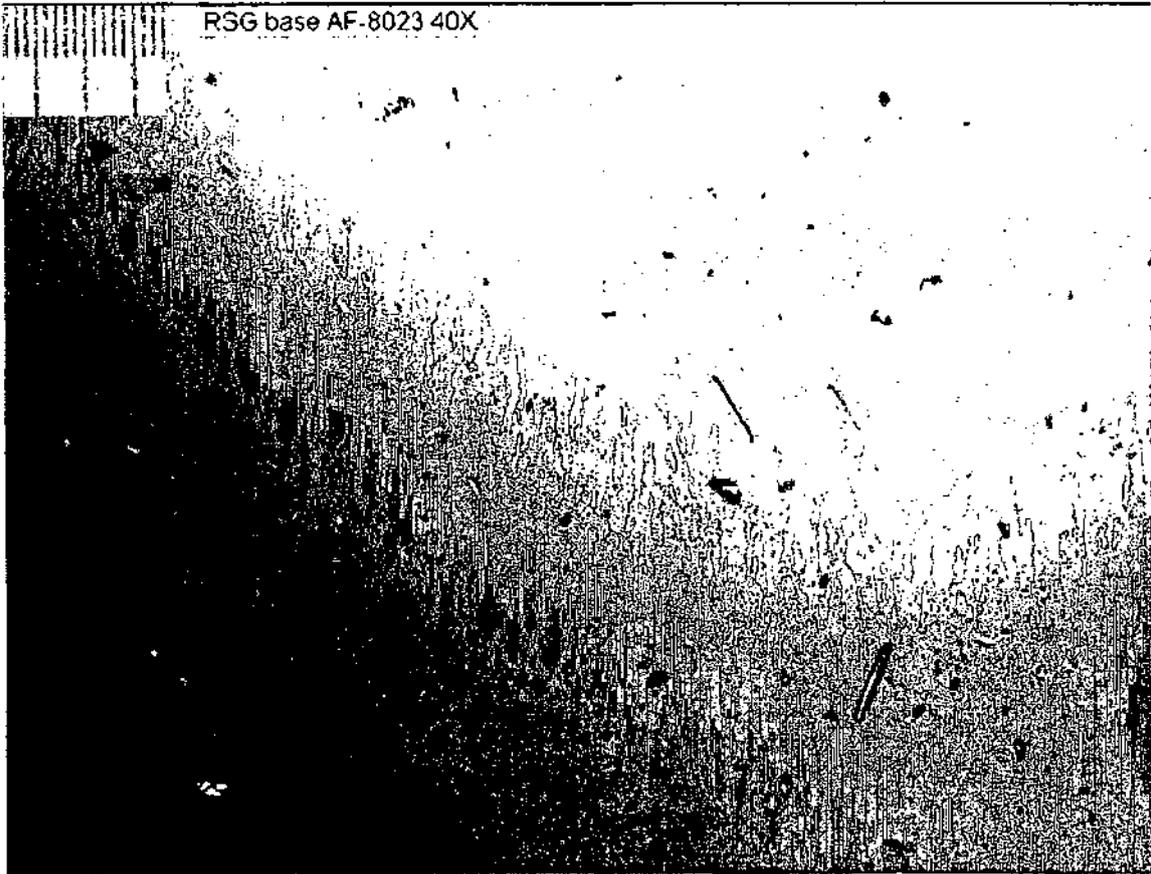


Figura 12

