

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 353**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09762890 .3**  
96 Fecha de presentación: **10.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2285214**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **Cápsulas de gelatina blanda de rasagilina**

30 Prioridad:  
**10.06.2008 US 131566**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.10.2012**

73 Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**  
**(100.0%)**  
**5 Basel Street P.O. Box 3190**  
**49131 Petah Tiqva, IL**

72 Inventor/es:  
**SAFADI, MUHAMMAD;**  
**LICHT, DANIELLA;**  
**ZHOLKOVSKY, MARINA;**  
**CACIULARU, FANNY;**  
**ANDRYSEK, TOMAS;**  
**VRANA, ALES;**  
**ELBLOVA, MARIE y**  
**STONIS, ROMAN**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

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).

ES 2 389 353 T3

**DESCRIPCIÓN**

Cápsulas de gelatina blanda de rasagilina

**Antecedentes de la invención**

5 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 y 6.630.514 dan a conocer el R(+)-N-propargil-1-aminoindano ("R-PAI"), también conocido como rasagilina. La rasagilina se ha reseñado que es un inhibidor selectivo de la forma B de la enzima monoamina oxidasa ("MAO-B") y es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y diversas otras afecciones mediante la inhibición de MAO-B en el cerebro.

10 La patente de Estados Unidos nº 6.126.968 y la publicación internacional PCT nº WO 95/11016 dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina.

La publicación internacional PCT nº WO 2006/014973 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden rasagilina.

15 Un problema en el uso de inhibidores de monoamina oxidasa ("MAO") es el riesgo de crisis hipertensivas, a menudo denominadas el "efecto tiramínico" (Simpson, G.M. y White K. "Tyramine studies and the safety of MAOI drugs." J. Clin. Psychiatry julio de 1984; 45 (7 pt 2): 59-91). Este efecto está causado por la inhibición de MAO periférica. Se encuentra una alta concentración de MAO periférica en el estómago.

20 Un problema adicional en pacientes con enfermedad de Parkinson es que muchos pacientes padecen vaciamiento gástrico retardado (Pfeiffer, R. F. y Quigley, E. M. M. "Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease: Epidemiology, pathophysiology, and guidelines for management," CNS-Drugs, 1999, 11(6): 435-448; Jost, W. H., "Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease: Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management", Drugs and Aging, 1997, 10(4): 249-258). El vaciamiento gástrico retardado (residencia gástrica prolongada) puede ser la causa de de una inhibición aumentada de la MAO periférica, y puede contribuir al efecto tiramínico.

**Sumario de la invención**

25 La invención en cuestión proporciona una composición farmacéutica que comprende un relleno líquido que incluye una cantidad de mesilato de rasagilina, una cubierta que comprende gelatina que rodea el relleno líquido y un recubrimiento entérico que rodea la cubierta.

**Breve descripción de las figuras**

30 Figura 1 – Comparación de disolución a pH= 6,2, TAMPONADO frente a NO TAMPONADO. La Figura 1 muestra el curso temporal típico de la disolución de cápsulas con recubrimiento entérico con características de disolución mejoradas mediante el uso de un plastificante y recubrimiento inferior apropiados, y sin modificación de la cubierta de gelatina (sin aumento de la fuerza iónica y sin tamponación).

35 Figura 2 - Doble capa. MODIFICADO, 6,0 mg/cm<sup>2</sup>, pH= 6,2. La Figura 2 muestra el curso temporal típico de la disolución de cápsulas con recubrimiento entérico con características de disolución mejoradas mediante el uso de un plastificante y recubrimiento inferior apropiados, y con modificación de la cubierta de gelatina (con aumento de la fuerza iónica, tamponación a pH 8,5).

40 Figura 3 - Doble capa, MODIFICADO frente a doble capa NO MODIFICADO, pH= 6,2. La Figura 3 muestra la comparación de los cursos temporales típicos de la disolución de cápsulas con recubrimiento entérico sin y con características de disolución mejoradas (sin aumento de fuerza iónica, sin tamponación frente a aumento de la fuerza iónica, tamponación a pH 8,5).

**Descripción detallada de la invención**

La invención en cuestión proporciona una composición farmacéutica que comprende un relleno líquido que incluye una cantidad de mesilato de rasagilina, una cubierta que comprende gelatina que rodea el relleno líquido y un recubrimiento entérico que rodea la cubierta.

45 En una realización de la composición farmacéutica, el relleno líquido comprende adicionalmente un disolvente o tensioactivo hidrófilo o anfifílico.

En otra realización, el disolvente o tensioactivo hidrófilo o anfifílico se selecciona del grupo que consiste en: polietilenglicol, propilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, derivados polioxietileno de aceite de ricino y etanol.

50 En aún otra realización, el disolvente hidrófilo es polietilenglicol.

- En aún otra realización, el disolvente hidrófilo es polietilenglicol 400.
- En otra realización de la composición farmacéutica, la composición farmacéutica está exenta de propilenglicol.
- En aún otra realización de la composición farmacéutica, el relleno líquido comprende adicionalmente un antioxidante.
- 5 En una realización, el antioxidante es soluble en agua.
- En otra realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en: galato de propilo, BHA, BHT y ácido ascórbico.
- En aún otra realización, el antioxidante es BHA.
- En aún otra realización de la composición farmacéutica, la cubierta comprende adicionalmente un plastificante.
- 10 En una realización, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en glicerol y sorbitol o una combinación de los mismos.
- En aún otra realización de la composición farmacéutica, el recubrimiento entérico comprende poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo) 1 : 1.
- En una realización, el recubrimiento entérico comprende adicionalmente un plastificante.
- 15 En otra realización, el plastificante es polietilenglicol 20.000.
- En aún otra realización de la composición farmacéutica, está presente un recubrimiento inferior no entérico entre la capa de cubierta de gelatina y la capa de recubrimiento entérico.
- En una realización, el peso total del recubrimiento inferior y la capa de recubrimiento entérico es menor de un 10% del peso total de la cápsula.
- 20 En otra realización, el peso de la capa de recubrimiento entérico es menor de un 8% del peso total de la cápsula.
- En aún otra realización, el peso de la capa de recubrimiento entérico es menor de un 6% del peso total de la cápsula.
- En aún otra realización, el peso de la capa de recubrimiento entérico es menor de un 4% del peso total de la cápsula.
- 25 En aún otra realización, la capa de cubierta de gelatina comprende un inhibidor de la reticulación.
- En aún otra realización, el inhibidor de la reticulación en la capa de cubierta de gelatina es glicina.
- En aún otra realización, el recubrimiento inferior comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
- En otra realización de la composición farmacéutica, cuando se dispone en un aparato de cesta en 500 ml de solución acuosa tamponada a un pH de 8,2 a 75 revoluciones por minuto, se libera no menos de un 85% de la rasagilina de la composición farmacéutica en la solución al cabo de 30 minutos.
- 30 La invención en cuestión proporciona también una composición farmacéutica que comprende un relleno líquido que incluye una cantidad de mesilato de rasagilina, una cubierta que comprende gelatina que rodea el relleno líquido y un recubrimiento entérico que rodea la cubierta; cuando se dispone en un aparato de cesta en 500 ml de HCl 0,1 N acuoso a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no más de un 10% de la rasagilina en la solución al cabo de 120 minutos, y cuando la composición se dispone posteriormente en un aparato de cesta en 500 ml de solución acuosa tamponada a un pH de 6,8 a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no menos de un 75% de la rasagilina en la solución al cabo de 90 minutos.
- 35 En una realización de la composición farmacéutica, cuando se dispone en un aparato de cesta en 500 ml de HCl 0,1 N acuoso a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no más de un 10% de la rasagilina en la solución al cabo de 120 minutos, y cuando la composición se dispone posteriormente en un aparato de cesta en 500 ml de solución acuosa tamponada a un pH de 5,2 a 37°C y 75 revoluciones por minuto, se libera no más de un 10% de la rasagilina en la solución al cabo de 90 minutos.
- 40 La invención en cuestión proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un relleno líquido que incluye una cantidad de mesilato de rasagilina, una cubierta que comprende gelatina que rodea el relleno líquido y un recubrimiento entérico que rodea la cubierta; cuando se dispone en un aparato de cesta en 500 ml de HCl 0,1 N acuoso a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no más de un 10% de la rasagilina en la solución al cabo de 120 minutos, y cuando la composición se dispone posteriormente en un aparato de cesta en 500 ml de
- 45

solución acuosa tamponada a un pH de 6,2 a 37°C y 75 revoluciones por minuto, se libera no menos de un 75% de la rasagilina en la solución al cabo de 45 minutos.

5 Los inhibidores de MAO que inhiben selectivamente MAO-B están desprovistos en gran medida del potencial de causar el "efecto tiramínico". No obstante, existe la posibilidad de que el vaciamiento gástrico retardado de R-PAI pueda contribuir a este fenómeno. Por lo tanto, era un objetivo principal en el desarrollo de las formulaciones de la presente invención desarrollar una formulación de liberación retardada con recubrimiento entérico que comprendiera mesilato de rasagilina en una cantidad equivalente a 1 mg de base de rasagilina que liberara el ingrediente activo en el duodeno y el yeyuno, pasado el estómago.

Desarrollo de la formulación de liberación retardada

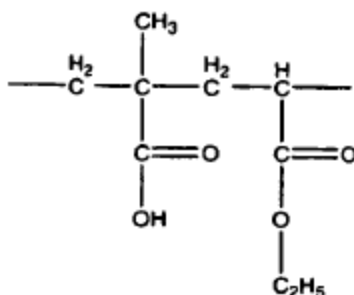
10 Durante el desarrollo de las formulaciones de la presente invención, se determinó que las formulaciones deberían satisfacer los criterios de bioequivalencia con las formulaciones de mesilato de rasagilina de liberación inmediata conocidas (como se dan a conocer en el ejemplo 1) en un estudio de bioequivalencia de dosis única en sujetos sanos. Estos criterios incluyen la similitud de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-t}$  (área bajo la curva) en el intervalo de 80-125% con un intervalo de confianza del 90% entre las nuevas formulaciones y las formulaciones de liberación inmediata conocidas. La diferencia entre las dos formulaciones debería ser evidente en estudios de bioequivalencia por una diferencia en la  $t_{m\acute{a}x}$ . En otras palabras, el perfil farmacocinético medio de las formulaciones de la presente invención debería coincidir con el perfil farmacocinético medio de las formulaciones de formulación de liberación inmediata conocida, con la excepción de la  $t_{m\acute{a}x}$ , que debería ser mayor para la formulación de liberación retardada que para la formulación de liberación inmediata.

15 20 La razón para intentar hacer coincidir las  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-t}$  medias de la formulación de liberación inmediata conocida (concretamente, para formular una formulación de liberación retardada que sea bioequivalente) es que se ha probado la eficacia de la formulación de liberación inmediata, y es probable que la eficacia de la formulación se refiera a su  $C_{m\acute{a}x}$  y/o  $AUC$  medias (Arch. Neurol. 2002; 59: 1937-1943).

25 Para conseguir este objetivo, se dirigió el desarrollo hacia cápsulas con recubrimiento entérico que tuvieran un relleno líquido llenadas con mesilato de rasagilina, con un recubrimiento entérico que permita la liberación del mesilato de rasagilina en un intervalo específico de pH. Este intervalo específico de pH evitaría que la formulación liberara mesilato de rasagilina en el estómago y permitiría que la formulación liberara mesilato de rasagilina rápidamente en las condiciones fisiológicas del intestino.

30 En la publicación de solicitud PCT WO 2006/014973, se dieron a conocer formulaciones farmacéuticas de mesilato de rasagilina con recubrimiento entérico. En las formulaciones dadas a conocer (Ejemplo 1, 2 y 4), se usó una dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), conocido como Eudragit® L-30 D-55. Como resulta evidente en la publicación anteriormente mencionada, estas formulaciones eran de hecho formulaciones de liberación retardada como muestran sus perfiles de disolución y por los datos *in vivo*, sin embargo, el perfil farmacocinético, en términos de  $C_{m\acute{a}x}$  media, no coincidía con el perfil farmacocinético de las formulaciones de mesilato de rasagilina de liberación inmediata.

35 El excipiente dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), conocido como Eudragit® L-30 D-55, usado en la publicación WO 2006/014973 anteriormente mencionada, cuando se aplica en forma de dispersión acuosa sobre comprimidos o esferas evita la disolución de la composición recubierta a pH ácido bajo. La estructura de este polímero es como sigue:



40 La relación de grupos carboxilo libres a grupos éster es de aproximadamente 1:1. El peso molecular medio es de aproximadamente 250.000.

45 Cuando se usa este excipiente en una dispersión acuosa o en una solución orgánica y se conforma en un recubrimiento de película de una formulación farmacéutica, se pretende disolver a un pH de aproximadamente 5,5 ("Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms"; 2ª edición, revisada y aumentada. Ed. James W. McGinity, 1997).

Es probable que estas formulaciones de la técnica anterior empezaran a disolverse en el estómago, quizás en presencia de alimento que puede elevar el pH en el estómago, y siguieran disolviéndose durante un periodo prolongado de tiempo en el duodeno y el yeyuno. El periodo de disolución prolongado podría explicar por qué la  $C_{m\acute{a}x}$  de estas formulaciones de la técnica anterior era significativamente menor que la  $C_{m\acute{a}x}$  de las formulaciones de liberación inmediata con las que se compararon. Además, una vez empezaron a disgregarse las formulaciones de comprimido recubierto, el mesilato de rasagilina no estaba disuelto, por lo tanto no estaba disponible para absorción inmediata en el intestino. Una ventaja de la formulación de la presente invención es que el mesilato de rasagilina está ya disuelto en la solución dentro de la cápsula, así que una vez que la cápsula pasa al intestino y se eleva el pH, la cápsula se abrirá por rotura rápidamente, liberando el mesilato de rasagilina disuelto en el intestino, permitiendo así una rápida absorción.

Conseguir el objetivo de una formulación farmacéutica de liberación retardada en que la  $C_{m\acute{a}x}$  sea similar a la correspondiente formulación de liberación inmediata no es trivial. En general, cuando se comparan las formulaciones de liberación retardada con sus contrapartidas de liberación inmediata en bioestudios, la  $C_{m\acute{a}x}$  de las formulaciones de liberación retardada son menores que las  $C_{m\acute{a}x}$  de las correspondientes formulaciones de liberación inmediata. (Mascher, *et al.* Arneimittelforschung. 2001; 51(6): 465-9. Behr, *et al.*, J. Clin Pharmacol. 2002; 42(7): 791-7).

### Cápsulas de gelatina blanda

Las cápsulas de gelatina, usadas como forma de dosificación farmacéutica o con suplementos alimentarios, consisten en una cubierta de gelatina que rodea un núcleo lleno con la composición que se está suministrando. Por tanto, las cápsulas de gel pueden ser una cápsula dura llena con un relleno sólido o semisólido y conformadas por las dos mitades parciales de la cubierta, que se unen para crear la cubierta final de la cápsula, o una cápsula blanda en que se encapsula un relleno líquido o semilíquido por una cubierta de gelatina de una pieza y, opcionalmente, incluso los denominados comprimidos oblongos, en que se recubre un comprimido modificado con una cubierta de gelatina.

Las cápsulas de gelatina blanda se producen inyectando el relleno líquido o semilíquido entre dos tiras de gelatina, mediante formación discontinua o mediante formación continua (concretamente, proceso de troquel giratorio). Durante el proceso de fabricación, ambas tiras de gel de gelatina tienen que estar lubricadas con un lubricante adecuado para evitar el pegado temprano del gel de gelatina reciente con las piezas de la máquina o entre sí. Los agentes lubricantes adecuados incluyen aceites farmacéuticos, como por ejemplo aceites minerales (aceite de parafina), aceites sintéticos (aceite de silicona) o aceites vegetales (aceite de coco, aceite de maíz).

Los rellenos líquidos o semilíquidos para las cápsulas de gelatina blanda se dividen en dos grupos básicos según su miscibilidad con agua (Hom y Jimerson, "Capsules, Soft." en: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Vol. 2, Swabrick and Boylan (Eds), Marcel Dekker, Nueva York y Basilea, 269-284, 1990; y Lachmann, "Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2º Ed. Lea and Febiger, Filadelfia, 1986):

1. cápsulas con líquidos inmiscibles con agua, como por ejemplo, aceite vegetales y aromáticos, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, clorohidrocarburos, éteres, ésteres, alcoholes y ácidos orgánicos de alto peso molecular; y
2. cápsulas con líquidos miscibles con agua, como por ejemplo, polietilenglicoles y material tensioactivo no ionogénico (tensioactivos).

Los rellenos que contienen solo los compuestos del primer grupo no se mezclan con agua. Después de su encapsulación en el gel de gelatina reciente, el agua en exceso deja el gel y entra en el relleno interno. El agua en exceso se reabsorbe casi completamente por la cubierta de gelatina de la cápsula durante el proceso de secado, hasta que se alcanza el equilibrio con los alrededores. A la inversa, los rellenos que contienen compuestos del segundo grupo pueden captar y absorber una cierta cantidad de agua, que puede entrar en el relleno de la cápsula después de su encapsulación. El proceso de resorción es más difícil para estos rellenos y alcanzar el equilibrio está condicionado por el valor de HLB (equilibrio hidrófilo a lipófilo) y la curva de histéresis de absorción para cubiertas de gelatina de la composición concreta (York, J. Pharm Pharmacol. 33: 269-273, 1981).

Aparte de los dos grupos de rellenos para cápsulas de gelatina blanda mencionados anteriormente, existe otro grupo de compuestos o sus mezclas que son totalmente inapropiados para rellenar cápsulas de gelatina.

Tanto las cápsulas con líquidos inmiscibles con agua como las cápsulas con líquidos miscibles con agua pueden recubrirse entéricamente para suministro de fármaco al intestino delgado. Como las formulaciones de fármacos lipófilos en líquidos inmiscibles con agua son raramente susceptibles de descomposición en el entorno ácido del estómago, el recubrimiento entérico es especialmente adecuado para fármacos que tengan su ventana de absorción bastante pequeña (en el intestino proximal) o que sean susceptibles de descomposición en el entorno ácido del estómago, y simultáneamente se formulan en líquidos miscibles con agua, como por ejemplo, polietilenglicoles y material tensioactivo no ionogénico (tensioactivos).

Normalmente, los productos con recubrimiento entérico para suministro de fármaco al intestino delgado se disuelven rápidamente en los ensayos de disolución *in vitro* (en 40-60 min). Sin embargo, hay dos limitaciones importantes en el uso práctico de productos con recubrimiento entérico para suministro de fármacos al intestino delgado:

1. la situación *in vivo* frecuentemente no refleja el comportamiento *in vitro*, de modo que a dichos productos con recubrimiento entérico puede llevarles hasta 2 horas disgregarse en condiciones *in vivo*; y

2. para aquellos fármacos que tienen su ventana de absorción en el intestino proximal (superior), se requiere una disgregación rápida de la forma de dosificación sólida después del paso por el estómago.

5 Numerosos factores afectan a la disolución de las formas de dosificación sólidas con recubrimiento entérico, a saber los comprimidos y cápsulas de gelatina dura pueden verse afectados por el grosor del polímero de recubrimiento, por la selección apropiada del plastificante para el recubrimiento y por usar dos capas de recubrimiento (el recubrimiento inferior y el recubrimiento superior).

10 Por otro lado, el uso de cápsulas de gelatina blanda o dura está a menudo afectado por el riesgo de reticulación de la gelatina. El empleo de cápsulas de gelatina como medio de suministro oral es conocido en la técnica farmacéutica. En aplicaciones farmacéuticas, las cápsulas de gelatina blanda son especialmente adecuadas para la administración oral de sustancias activas lipófilas. Sin embargo, una vez ocurre la reticulación de la gelatina, la cubierta de gelatina se vuelve menos soluble en medio acuoso, especialmente en medio acuoso acidificado. La reticulación retarda la disgregación de la cubierta de gelatina, lo que retarda posteriormente la disolución del contenido interno de la cápsula en comparación con una cápsula similar no expuesta a almacenamiento largo tiempo o a condiciones de estrés que promuevan la reticulación.

15 Por lo tanto, cuando la cápsula de gelatina contiene un componente que promueve la reticulación en la cubierta de gelatina, es necesario preparar una formulación que no induzca la disgregación retardada y/o la disolución retardada del contenido interno de la cápsula después del almacenamiento o después de la exposición a condiciones de estrés.

20 Las cubiertas de las cápsulas de gelatina tanto dura como blanda son susceptibles de reticulación. La reticulación se ha demostrado mediante una prolongación del tiempo de disolución y la liberación de la sustancia fármaco. El retardo es atribuido a una disolución solo parcial de la cubierta de gelatina (en el caso de cápsulas de gelatina blanda, la parte disuelta es la capa externa de la cubierta). En algunos casos, la capa interna de la cubierta de gelatina forma una película fina, denominada membrana, que permanece intacta y rodea el volumen interno de las cápsulas. Este efecto se describe por Carstensen y Rhodes (Drug Dev. Ind. Pharm., 19(20): 2709-2712, 1993) o Bottom, *et al.*, (J. of Pharm. Sci., 86(9): 1057-1061, 1997).

25 Considerando la intensidad de mezclado relativamente baja del aparato de disolución, se empeora y se retarda también la ruptura de la cubierta de gelatina que contiene la membrana y esta es la causa de la alta variabilidad de los resultados del ensayo de disolución.

30 Existen actualmente dos procedimientos básicos descritos en la bibliografía que se enfrentan a los problemas de disolución de cápsulas de gelatina blanda. Estos procedimientos incluyen:

35 (a) demostrar que los perfiles de disolución alterados obtenidos a partir de cápsulas de gelatina reticulada son un fenómeno de laboratorio utilizando estudios de bioequivalencia *in vivo* y/o estudios clínicos que intenten demostrar que la disponibilidad biológica real de los agentes de ensayo no está afectada negativamente por la reticulación; y

(b) eliminar las causas de la reticulación, a saber (i) eliminar las condiciones físicas que promueven la reticulación, (ii) eliminar las sustancias que promueven la reticulación (promotores de la reticulación), y (iii) añadir inhibidores de la reticulación (siendo la acción más eficaz la combinación simultánea de estas precauciones).

40 La presente invención proporciona una solución al problema de la inhibición de MAO periférica al proporcionar formas de dosificación farmacéutica que comprenden rasagilina que están adaptadas para inhibir la liberación o absorción de rasagilina en el estómago (concretamente, retardan la liberación de rasagilina hasta que al menos una parte de la forma de dosificación ha atravesado el estómago). Esto evita o minimiza la absorción de rasagilina en el estómago, evitando o minimizando así el efecto tiramínico potencial.

45 Además, la presente invención proporciona un modo muy eficaz para prevenir la reticulación de gelatina en cápsulas de gelatina blanda mediante el uso de un inhibidor de la reticulación y un potenciador del inhibidor.

50 En todos sus aspectos, la presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral útil para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, lesión por traumatismo cerebral, lesión por traumatismo espinal, neurotraumatismo, enfermedad neurodegenerativa, lesión neurotóxica, lesión nerviosa, demencia, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil, depresión, trastornos de la memoria, síndrome hiperactivo, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple, esquizofrenia y enfermedades afectivas, pero con un riesgo reducido de inhibición de MAO periférica, que está típicamente asociada a la administración de rasagilina con las formas de dosificación oral conocidas.

55 Se describen ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación oral de la presente invención, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.126.968 de Peskin *et al.*, expedida el 3 de octubre de 2000. Las técnicas y composiciones para preparar formas de

dosificación útiles en la presente invención se describen, por ejemplo, en las siguientes referencias.: “Modern Pharmaceutics”, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” (Lieberman *et al.*, 1981); Ansel, “Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms” 2ª edición (1976); “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); “Advances in Pharmaceutical Sciences” (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); “Advances in Pharmaceutical Sciences” Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); “Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms” (“Drugs and the Pharmaceutical Sciences”, serie 36 (James McGinity, Ed., 1989); “Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences”, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); “Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract” (“Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology”; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); “Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences”, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo, agentes de fusión y plastificantes adecuados. Por ejemplo, para administración oral en la forma de dosificación unitaria de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o  $\beta$ -lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantana, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio y similares, los plastificantes adecuados incluyen triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol y similares.

El aparato de tipo cesta usado en esta invención es el aparato 1 descrito en la Farmacopea de Estados Unidos, 29ª edición, capítulo 711. El aparato se construye como sigue:

El ensamblaje consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio u otro material inerte transparente; un motor; un árbol de transmisión metálico y una cesta cilíndrica.

El recipiente está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente o dispuesto en una camisa de calentamiento. El baño de agua o camisa de calentamiento permite mantener la temperatura dentro del recipiente a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  durante el ensayo y mantener el fluido del baño en movimiento suave constante. Ninguna parte del ensamblaje, incluyendo el entorno en que está dispuesto el ensamblaje, contribuye a un movimiento, agitación o vibración significativos más allá del debido al elemento rotatorio de agitación suave. Es preferible un aparato que permita la observación del espécimen y el elemento de agitación durante el ensayo. El recipiente es cilíndrico, con un fondo semiesférico y con una de las siguientes dimensiones y capacidades: para una capacidad nominal de 1 l, la altura es de 160 mm a 210 mm y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; para una capacidad nominal de 2 l, la altura es de 280 mm a 300 mm y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; y para una capacidad nominal de 4 l, la altura es de 280 mm a 300 mm y su diámetro interno de 145 mm a 155 mm. Sus lados están rebordeados en la parte superior. Puede usarse una cubierta ajustada para retardar la evaporación. El árbol se coloca de modo que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del recipiente y que gire suavemente y sin cabeceo significativo. Se usa un dispositivo regulador de la velocidad que permite seleccionar la velocidad de rotación del árbol y mantenerla al valor especificado en la monografía individual, a  $\pm 4\%$ . Los componentes del árbol y cesta del elemento de agitación están fabricados con acero inoxidable de tipo 316 o equivalente.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, se usa tela de 40 mesh. Puede usarse una cesta que tiene un recubrimiento de oro de  $2,5 \mu\text{m}$  de grosor. La unidad de dosificación se dispone en una cesta seca al inicio de cada ensayo. La distancia entre el fondo interior del recipiente y la cesta se mantiene a  $25 \pm 2 \text{ mm}$  durante el ensayo.

Dentro del contexto de esta invención, se mide la disolución como la medida media de 6 formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo, cápsulas o comprimidos.

Esta invención se entenderá mejor a partir de los detalles experimentales siguientes. Sin embargo, un especialista en la materia apreciará que los procedimientos específicos y resultados discutidos son meramente ilustrativos de la invención como se describe con más detalle en las reivindicaciones que siguen más adelante.

#### Ejemplo 1: Comprimidos de liberación inmediata de rasagilina

Los comprimidos de liberación inmediata de rasagilina se prepararon usando los ingredientes enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1. Ingredientes en los comprimidos de liberación inmediata de rasagilina

| Ingredientes                  | mg/comprimido |
|-------------------------------|---------------|
| Mesilato de rasagilina        | 1,56          |
| Manitol USP                   | 78,84         |
| Dióxido de silicio coloidal   | 0,6           |
| Almidón NF                    | 10,0          |
| Almidón pregelatinizado NF/EP | 10,0          |
| Ácido esteárico NF/EP         | 2,0           |
| Talco USP/EP                  | 2,0           |

- 5 Se mezclaron mesilato de rasagilina, manitol, la mitad del dióxido de silicio coloidal, almidón y almidón pregelatinizado en un mezclador Diosna P-800 durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió agua y se mezcló adicionalmente la mezcla. Se secó el granulado y se añadió el resto del dióxido de silicio coloidal. Se molió el granulado en un molino Frewitt y se añadieron ácido esteárico y talco. Se mezcló el granulado durante 5 minutos en un tambor y se formaron comprimidos.

Ejemplo 2: Cápsulas de rasagilina que contienen partículas con recubrimiento entérico

Se prepararon cápsulas de rasagilina según el ejemplo 3 de la publicación de solicitud PCT WO 2006/014973.

- 10 Se ensayó la disolución de estas cápsulas en 500 ml de diversos medios acuosos ácidos preparados con tampón ftalato ajustado al pH diana de 2,4 a 3,6 usando solución de HCl y ajustados al pH diana de 4,2 a 5,2 usando solución de NaOH.

Tabla 2. Disolución de cápsulas en medios de diferente pH, en porcentaje

| Tiempo (min) | pH 2,4 | pH 3,0 | pH 3,6 | pH 4,2 | pH 5,2 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 30           | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 60           | 0      | 0      | 0      | 0      | 22     |
| 90           | 0      | 0      | 0      | 0      | 48     |
| 120          | 0      | 0      | 0      | 0      | 66     |

- 15 La formulación de cápsula empieza a disolverse después de 60 minutos en medio a un pH de 5,2. Esto puede explicar el menor valor de  $C_{máx}$  en un estudio farmacocinético comparativo cruzado de una dosis única en 12 voluntarios masculinos sanos en estado de ayuno atribuido a esta formulación cuando se compara con la formulación de liberación inmediata del ejemplo 1. Es probable que la disolución de esta formulación ocurra lentamente a partir del momento en que la formulación entra en el duodeno hasta que la formulación pasa al yeyuno
- 20 en el intestino. Sin ligarse a teoría alguna, esto puede atribuirse al hecho de que la cápsula se disgrega en el estómago y los aglomerados recubiertos viajan a diferentes velocidades a través del intestino, liberando la rasagilina durante un periodo más largo de tiempo por un área superficial intestinal mayor.

Ejemplo 3: Relleno de cápsulas de gelatina blanda de mesilato de rasagilina

- 25 Se evaluó la solubilidad del mesilato de rasagilina en diversos disolventes para determinar qué disolventes serían adecuados para desarrollar un relleno para cápsulas de gelatina blanda de mesilato de rasagilina.



Tabla 3: Solubilidad del mesilato de rasagilina en diferentes disolventes

| Disolvente   | Condiciones                      | Observación                                   |
|--|----------------------------------|---|
| Aceite de soja   | TA, agitación<br>37°C, agitación | Insoluble<br>insoluble                        |
| Miglyol 810 (triglicérido caprílico/cáprico)                 | TA, agitación<br>37°C, agitación | insoluble<br>insoluble                        |
| Labrafil M 1944 CS (glicéridos polioxietilados glucolizados) | TA, agitación<br>37°C, agitación | insoluble<br>insoluble                        |
| Gelucire 44/14 (macrogol-32-glicérido de lauroílo)           | 45-50°C, agitación               | Insoluble                                     |
| Labrasol (macrogol-8-glicérido de caprilcaproílo)            | 37-40°C, agitación               | 10 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |
| Capmul MCM (mono- y dicaprato de glicerilo)                  | TA, agitación                    | 64 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |
| Transcutol (2-(2-etoxietoxi)etanol)                          | TA, agitación                    | 25 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |
| Etanol   | TA, agitación                    | 66,6 mg/g soluble, disolución<br>transparente |
| Tween 80 (ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán)   | TA, agitación                    | 10 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |
| Cremophor EL (derivado polioxietileno de aceite de ricino)   | TA, agitación                    | 25 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |
| Polietilenglicol 400   | TA, agitación                    | 25 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |
| Propilenglicol   | TA, agitación                    | 25 mg/g soluble, disolución<br>transparente   |

5 Se encontró que el mesilato de rasagilina era soluble en disolventes tales como macrogol-8-glicérido de caprilcaproílo, mono- y dicaprato de glicerilo, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, 2-(2-etoxietoxi)etanol, derivados polioxietileno de aceite de ricino, polietilenglicol, propilenglicol y etanol.

Tabla 4: Estabilidad del mesilato de rasagilina en solución con diversos disolventes.

Se ensayó el mesilato de rasagilina en soluciones en condiciones aceleradas. Los números representan el porcentaje de rasagilina en solución por ensayo.

| MR en mg/g de disolvente | Solución                              | T= 0  | 55°C, 2 semanas | 40°C, 75% de HR 1 m | 40°C, 75% de HR 2 m | 40°C, 75% de HR 3 m | 40°C, 75% de HR 4 m | 40°C, 75% de HR 6 m |
|--------------------------|---------------------------------------|-------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 5 mg/g                   | 100% de Capmul MCM                    | 85,4  | 84,4            | 84,9                | 90,8                | 87,0                | 91,3                | 91,0                |
| 5 mg/g                   | 50% de Capmul MCM, 50% de Miglyol 810 | 84,4  | 92,6            | 91,3                | 100,9               | 99,1                | 100,6               | 101,6               |
| 5 mg/g                   | 17% de Capmul MCM, 83% de Miglyol 810 | 95,7  | 94,4            | 94,4                | 102,8               | 101,2               | 103,7               | 104,9               |
| 25 mg/g                  | PEG 400                               | 98,9  | 93,1            | 95,8                | 93,3                | 93,5                | 84,0                | 82,8                |
| 25 mg/g                  | PG                                    | 100,3 | 93,7            | 96,6                | 89,0                | 85,5                | 79,5                | 77,9                |
| 10 mg/g                  | Tween 80                              | 100,5 | 95,6            | 97,3                | 94,6                | 93,5                | 93,8                | 91,4                |

10 Se mostró que las soluciones con PEG, PG y Tween 80, soluciones con disolvente hidrófilo, tenían una reducción en el ensayo en soluciones de disolvente en condiciones aceleradas.

En paralelo, se prepararon cuatro soluciones de mesilato de rasagilina (1,56 mg/cápsula) y se efectuaron ensayos de disolución de cápsulas de gelatina dura llenas con estas soluciones en dos medios: HCl 0,1 N y tampón fosfato pH 6,8. Se presentan los resultados de disolución en las siguientes tablas:

Tabla 5. Resultados de disolución

5 Condiciones: paleta, hélice, HCl 0,1 N, 500 ml, 50 rpm

| Disolvente              | 5 min | 10 min | 15 min | 30 min |
|-------------------------|-------|--------|--------|--------|
| Capmul MCM/Miglyol      | 96,7  | 99,8   | 99,8   | 99,8   |
| PEG 400/5% de glicerina | 98    | 99     | 99     | 99     |
| PEG 400/10% de PG       | 93    | 93     | 93     | 93     |
| PEG 400/10% de Tween 80 | 96    | 98     | 98     | 98     |

Tabla 6. Resultados de disolución

Condiciones: paleta, hélice, tampón fosfato pH 6,8, 500 ml, 50 rpm

| Disolvente              | 5 min | 10 min | 15 min | 30 min |
|-------------------------|-------|--------|--------|--------|
| Capmul MCM/Miglyol      | 56,1  | 79,6   | 85,8   | 90,5   |
| PEG 400/5% de glicerina | 71    | 88     | 93     | 94     |
| PEG 400/10% de PG       | 93    | 93     | 93     | 91,5*  |
| PEG 400/10% de Tween 80 | 80    | 91     | 92     | 92     |

10 No se observó diferencia en los resultados de disolución en HCl 0,1 N entre las formulaciones, ya que la disolución fue rápida. En la solución de tampón fosfato a pH 6,8, se observó el perfil de disolución mayor para la formulación que incluía 10% de PG y PEG 400. Para la formulación basada en disolvente hidrófobo, se obtuvieron resultados de disolución mucho más lentos.

15 Basándose en la disolución potenciada de mesilato de rasagilina en disolventes hidrófilos en tampón fosfato a pH 6,8, se decidió intentar potenciar la estabilidad de esas formulaciones.

Basándose en la inestabilidad en disolventes hidrófilos, se decidió que debería añadirse un antioxidante para estabilizar las formulaciones.

Ejemplo 4: Relleno de cápsulas de gelatina blanda de mesilato de rasagilina con propilenglicol y antioxidante

20 Se preparó una solución usando mesilato de rasagilina a una concentración de 15,6 mg/g de disolvente, 10% de etanol, 0,01% de BHT y el resto propilenglicol. Se dispuso esta solución en condiciones aceleradas de 40°C durante 1 mes y 55°C durante 2 semanas. Se encontró que la solución era estable, y la concentración de mesilato de rasagilina no se redujo.

Se preparó una formulación similar, pero sin el BHT. Esta formulación era estable a 55°C durante 2 semanas, pero a 40°C durante 1 mes, la concentración de mesilato de rasagilina se redujo un 3,6%.

25 Este experimento indica que los antioxidantes, tales como BHT, pueden ser útiles en la estabilización de soluciones de mesilato de rasagilina en disolventes hidrófilos tales como propilenglicol.

Ejemplo 5: Relleno de cápsulas de gelatina blanda de mesilato de rasagilina con PEG 400 y antioxidantes

30 Se prepararon soluciones adicionales con antioxidantes adicionales como en la tabla 7. Se muestra su estabilidad (contenido de rasagilina por ensayo) en la tabla 8. La concentración inicial de mesilato de rasagilina en las soluciones era de 15,6 mg/g.

Tabla 7

| Solución | Disolvente               | Antioxidante              |
|----------|--------------------------|---------------------------|
| C        | 0% de PG, resto PEG 400  | Galato de propilo al 0,1% |
| D        | 10% de PG, resto PEG 400 | BHA al 0,01%              |
| E        | 20% de PG, resto PEG 400 | Ácido ascórbico al 0,1%   |

Tabla 8

| Solución | T=0   | 55°C, 2 semanas | 40°C, 1 m | 40°C, 2 m | 40°C, 3 m |
|----------|-------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| C        | 100,2 | 98,4            | 98,2      | 98,5      | 97,4      |
| D        | 99,5  | 97,9            | 98,7      | 98,8      | 95,9      |
| E        | 99,6  | 99,1            | 97,5      | 96,8      | -         |

- 5 Se encontró que el contenido de rasagilina por ensayo era estable en las soluciones C y D. El contenido de rasagilina de la solución C se redujo un 2,7% después de 2 meses de almacenamiento a 40°C, pero la cantidad de impurezas era significativamente menor que sin antioxidantes.

Basándose en la solución D, se preparó una nueva formulación con la adición de glicerina. La glicerina se usa como plastificante eficaz para cápsulas de gelatina blanda que contienen rellenos hidrófilos debido a las fuertes interacciones intermoleculares entre los grupos hidroxilo de la glicerina y los grupos hidrófilos de la gelatina. La glicerina y el agua pueden migrar desde la cubierta al relleno higroscópico. Para equilibrar este proceso de migración y evitar la fragilización de la cubierta, se añadió glicerina a la solución de llenado.

- 10 Se prepararon soluciones adicionales como se describe en la tabla 9. Se muestra su estabilidad (contenido de rasagilina por ensayo) en la tabla 10.

15 Tabla 9

| Solución | Disolvente                                | Antioxidante |
|----------|---|--------------|
| F        | 10% de PG, 5% de glicerina, resto PEG 400 | BHA al 0,01% |

Tabla10

| Solución  | T= 0  | 40°C, 1 m | 25°C, 1 m | 40°C, 2 m | 25°C, 2 m | 40°C, 3 m | 25°C, 3 m |
|-----------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| F, lote 1 | 103,8 | 100,0     | 99,9      | 100,8     | 102,0     | 101,5     | 101,0     |
| F, lote 2 | 103,8 | 102,0     | 101,8     | 102,2     | 102,0     | 102,3     | 102,5     |

Como se muestra en la Tabla 10, se encontró que la solución F era estable.

- 20 Ejemplo 6: Cápsulas de gelatina blanda de rasagilina con propilenglicol

Se prepararon cápsulas de gelatina usando el siguiente relleno:

| Componente             | %     |
|------------------------|-------|
| Mesilato de rasagilina | 1,04  |
| Glicerol al 85%        | 5,88  |
| Propilenglicol         | 10,00 |
| PEG 400                | 83,07 |

## ES 2 389 353 T3

| Componente | %    |
|------------|------|
| BHA        | 0,01 |

La cubierta de cápsula de gelatina blanda se preparó a partir de los siguientes excipientes:

| Componente                           | %     |
|--------------------------------------|-------|
| Gelatina 150 bloom, variedad B       | 45,20 |
| Glicerol al 85% PhEur                | 18,0  |
| Sorbitol al 70%, no cristalino PhEur | 4,00  |
| Glicina USP                          | 0,5   |
| Agua purificada                      | 30,3  |
| Propilenglicol                       | 2,0   |

5 La preparación de la cápsula misma consiste en tres etapas: preparación de relleno, preparación de gelatina y encapsulación de la preparación de relleno en la gelatina conformando cápsulas de gelatina blanda.

Preparación de relleno:

10 Se mezclaron en condiciones ambientales en un depósito apropiado propilenglicol 400, glicerol al 85% y butilhidroxianisol, se añadió mesilato de rasagilina y se mezcló en el mezclador durante aproximadamente 30 min, obteniéndose una solución amarillenta transparente. Se filtró entonces la solución a través de un filtro de 5 µm para retirar los componentes no disueltos potencialmente presentes usando sobrepresión de nitrógeno. Finalmente, se hizo el vacío en el relleno durante aproximadamente 15 minutos para retirar el gas disuelto de la solución.

Preparación de gelatina:

15 Se calentaron a 88°C agua, glicerol, propilenglicol y sorbitol en una cubeta apropiada. Se transfirieron gelatina y glicina a la cubeta, se mantuvo la temperatura aproximadamente a 77,5°C durante 20 minutos y se mezcló lentamente. Se desaireó entonces la gelatina con mezclado vigoroso, consiguiendo una viscosidad final en el intervalo de 19.000-23.000 mPa.s. Al final, se mantuvo la solución de gelatina fundida en la cubeta calentada a 60°C hasta el procesamiento a cápsulas de gelatina blanda.

Encapsulación:

20 Usando una máquina de encapsulación estándar (por ejemplo: Sankyo, Bochang, Pharmagel, Technophar), se prepararon a partir de la gelatina fundida dos cintas de gelatina vertiendo la gelatina fundida sobre tambores de enfriamiento lubricados. Los tambores pueden enfriarse por diferentes medios, además de aire, son también adecuados diversos líquidos para extraer por convección el calor en exceso. Se transfirieron entonces cintas con el grosor preciso a cilindros laminadores cortantes y un soldador por cuña caliente equipado con una boquilla de relleno, donde se cortaron cápsulas a partir de las cintas, se llenaron con 150 ± 10 mg del relleno y se soldaron. Se presecaron entonces las cápsulas recientes y se pulieron con aceite de parafina en una secadora de tambor durante 25 aprox. 3 horas. Se transfirieron entonces las cápsulas presecadas a placas y se secaron durante 3 días en una cámara de secado (HR < 20%, temperatura < 25°C) para conseguir un contenido de agua en el relleno < 10%. Se controlaron visualmente las cápsulas secadas y se lavaron entonces en disolvente apropiado (n-heptano, etanol, etc.) para retirar el agente de pulido de la superficie.

30 Se fabricaron 3 cápsulas ovales (de forma oval) de 257,7 mg de peso que contenía cada una 1,56 mg de mesilato de rasagilina. Se recubrieron posteriormente con una capa única del siguiente recubrimiento basado en Eudragit.

Composición del recubrimiento de Eudragit:

| Componente                 | Porcentaje en peso (%) |
|----------------------------|------------------------|
| Monoestearato de glicerilo | 1,12                   |
| Tween 80                   | 0,45                   |
| Polietilenglicol 20.000    | 3,00                   |
| NaOH                       | 0,20                   |
| Eudragit L30D55            | 49,7                   |
| Agua purificada            | 45,6                   |

Preparación de recubrimiento:

5 Se precalentó a 80°C la porción apropiada de agua, se añadió entonces monoestearato de glicerilo junto con Tween 80 y se mezcló durante aprox. 10 minutos (aprox. a 4000 rpm) hasta conseguir una emulsión homogénea. Mientras tanto, en un recipiente separado, se mezcló 1 parte de polietilenglicol 20.000 con aprox. 5 partes de agua y se homogeneizó durante 20 minutos (aprox. a 150 rpm). Se vertió Eudragit L30 D55 en un depósito apropiado y se neutralizó lentamente con NaOH 1 N. Después de ello, se añadió la solución que contenía monoestearato de glicerilo, se homogeneizó durante un tiempo y se añadió entonces la solución de PEG 20.000 para completar la solución de recubrimiento. Cuando se completó, se homogeneizó la mezcla durante aprox. 20 minutos (aprox. a 250 rpm).

Recubrimiento:

15 Se efectuó el recubrimiento en un recubridor RAMA COTA equipado con una pistola de pulverización estándar Glatt. Aire de entrada: 40 ± 5°C, aire de salida: 30 ± 5°C, presión de atomización del aire: 300 ± 100 kPa (3 ± 1 bar), velocidad del tambor: 12 ± 3 rpm. Se pulverizaron las cápsulas a una baja velocidad de pulverización de 2-3 g/min.kg. Se aplicó el recubrimiento con diversos grosores.

Se determinó la disolución en HCl 0,1 N, 500 ml, 37°C, 75 rpm; aparato 2 con sumergidores.

| Código de recubrimiento | % de ganancia en peso de las cápsulas | % de liberación en HCl al cabo de 2 h |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| C3                      | 2,40                                  | 63,3                                  |
| C2                      | 3,6                                   | 25,9                                  |
| C1                      | 5,90                                  | 28,9                                  |
| C5*                     | 6,0                                   | 27,8                                  |
| C4                      | 9,20                                  | 20,9                                  |

\*C5 se secó antes del recubrimiento para conseguir un contenido de agua en el relleno <8%.

20 Estas cápsulas no eran resistentes a condiciones ácidas, incluso cuando el recubrimiento se aumentó a 9,20% en peso e incluso cuando se secaron en condiciones de secado adicionales.

El examen microscópico mostró que la falta de resistencia al ácido proviene de orificios en la zona apical de las cápsulas ovales, que es la parte de la cápsula que tiene más tensión mecánica.

#### Ejemplo 7: Cápsulas de gelatina blanda de rasagilina que comprenden agentes solubilizantes adicionales

Se prepararon cápsulas de gelatina usando el siguiente relleno:

| Componente               | %             |
|--------------------------|---------------|
| Mesilato de rasagilina   | 1,560         |
| Cremophor RH 40          | 32,321        |
| 3-Oleato de poliglicerol | 32,821        |
| BHA                      | 0,500         |
| PEG 400                  | hasta 100,000 |

25

Se preparó el recubrimiento de gelatina a partir de los siguientes excipientes.

Composición de gelatina

| Componente            | %     |
|-----------------------|-------|
| Gelatina              | 45,20 |
| Glicerol 85           | 20,00 |
| Sorbitol, sol. al 70% | 4,00  |
| Glicina               | 0,45  |
| Agua purificada       | 30,35 |

## ES 2 389 353 T3

Se prepararon cápsulas de gelatina de la misma manera que se describe en el ejemplo 6.

Se fabricaron 3 cápsulas redondas de 248,9 mg de peso. Las cápsulas eran redondas para evitar la carga mecánica y la creación de orificios durante la disolución que pueden causar un escape temprano. La forma redonda de las cápsulas ayuda también a conseguir un recubrimiento más uniforme sobre las cápsulas.

- 5 Recubrimiento entérico: Se recubrieron posteriormente estas cápsulas con una capa única al 8% en peso, basada en recubrimiento de Eudragit (igual que la descrita en el ejemplo 6) o con una doble capa, que es un 4% de hipromelosa 2910 (Pharmacoat 606) y un 4% de Eudragit.

Composición del recubrimiento de hipromelosa:

| Componente       | %            |
|------------------|--------------|
| Hipromelosa 2910 | 6,00         |
| Agua purificada  | hasta 100,00 |

- 10 Se determinó el porcentaje de disolución en HCl 0,1 N. Las cápsulas estuvieron en HCl 0,1 N durante 120 minutos, entonces se transfirieron posteriormente a tampón fosfato a pH 6,8.

Se efectuó la disolución en el aparato de disolución 1 USP (cesta). Primeras 2 horas en 500 ml de HCl 0,1 M, y entonces en el medio de disolución II: 500 ml de tampón a pH 6,8. Se prepara el tampón a pH 6,8 como sigue: se disuelven 27,22 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  en agua y se diluyen con agua a 1000 ml; se ponen 250 ml de esta solución en un matraz volumétrico de 1000 ml, se añaden 112 ml de NaOH acuoso (0,2 M) y se añade entonces agua hasta completar el volumen. Tiempo para el medio de disolución II: 90 minutos, velocidad de agitación: 75 rpm.

- 15

| % de disolución | 0 | 120  | 125  | 1 35 | 150  | 165  | 180  | 220  | 240  |
|-----------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Doble capa      | 0 | 3,0  | 3,2  | 3,3  | 5,1  | 16,2 | 34,5 | 86,5 | 93,6 |
| Capa única      | 0 | 19,1 | 19,4 | 19,7 | 20,5 | 21,1 | 22,3 | 61,6 |      |

- 20 Los resultados muestran que un recubrimiento de capa única, incluso añadido a un 8% en peso, no era suficiente para evitar la disolución de mesilato de rasagilina en condiciones ácidas. Tanto en el recubrimiento de capa única como de doble capa, la disolución en medio a un pH de 6,8 no era rápida. Después de 60 minutos en tampón fosfato a pH 6,8, la disolución era menor de un 25% tanto para el recubrimiento de capa única como de doble capa.

Esto indica que para conseguir una disolución rápida a pH neutro acuoso, es beneficioso usar un relleno basado en excipientes principalmente hidrófilos.

- 25 Además, estas cápsulas mostraron cierta disolución en HCl 0,1 N después de 120 minutos. La cantidad de disolución en la capa única fue mayor que en la doble capa, indicando que un recubrimiento no entérico primario (recubrimiento inferior) aplicado directamente al recubrimiento de gelatina es beneficioso para potenciar la resistencia al ácido de las cápsulas.

### Ejemplo 8: Cápsulas de gelatina blanda de rasagilina

Se prepararon las cápsulas de gelatina usando el siguiente relleno:

| Componente             | Peso       | %     |
|------------------------|------------|-------|
| Mesilato de rasagilina | 130 g      | 1,04  |
| Glicerina al 85%       | 735,29 g   | 5,88  |
| PEG 400                | 11633,46 g | 93,07 |
| BHA                    | 1,25 g     | 0,01  |

30

Composición de gelatina

| Componente | Peso | % |
|------------|------|---|
|            |      |   |

## ES 2 389 353 T3

|                                       |            |       |
|---------------------------------------|------------|-------|
| Gelatina 150 bloom, variante B        | 67,8 kg    | 45,20 |
| Glicerol al 85%, PhEur                | 30 kg      | 20,00 |
| Sorbitol al 70%, no cristalino, PhEur | 6 kg       | 4,00  |
| Agua purificada                       | 38,5197 kg | 30,35 |

Se prepararon las cápsulas del mismo modo y en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo 6.

Se determinó el porcentaje de disolución en HCl 0,1 N. Las cápsulas estuvieron en HCl 0,1 N durante 120 minutos, y entonces se transfirieron posteriormente a tampón fosfato a pH 6,8.

- 5 Se efectuó la disolución en el aparato de disolución 1 USP (cesta). Primeras 2 horas en 500 ml de HCl 0,1 N, y entonces en el medio de disolución II: 500 ml de tampón a pH 6,8. El tampón a pH 6,8 se prepara como sigue: se disuelven 27,22 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  en agua y se diluyen con agua hasta 1000 ml; se ponen 250 ml de esta solución en un matraz volumétrico de 1000 ml, se añaden entonces 112 ml de NaOH acuoso (0,2 M) y entonces agua hasta completar el volumen. Tiempo para el medio de disolución II: 90 minutos; velocidad de agitación: 75 rpm.

| % de disolución | 0 | 120 | 125 | 135 | 150  | 165  | 180  | 220  | 240  |
|-----------------|---|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| Doble capa      | 0 | 5,4 | 5,4 | 5,4 | 13,5 | 21,0 | 60,9 | 93,7 | 94,5 |
| Capa única      | 0 | 0,0 | 0,1 | 2,0 | 6,0  | 12,9 | 15,2 | 60,5 |      |

10

### Ejemplo 9: Cápsulas de gelatina blanda de rasagilina

Componentes:

| Componente                       | Función   | Cantidad   |
|----------------------------------|---|------------|
| <i>Relleno</i>                   |   |            |
| Mesilato de rasagilina           | Sustancia activa                                      | 1,560 mg   |
| Polietilenglicol 400             | Disolvente  | 139,580 mg |
| Glicerol al 85%                  | Codisolvente; hidratación                             | 8,831 mg   |
| Butilhidroxianisol               | Antioxidante  | 0,030 mg   |
| <i>Cápsula</i>                   |   |            |
| Gelatina 150 bloom, tipo B       | Agente formador de gel                                | 45,557 mg  |
| Glicerol al 85%                  | Plastificante   | 20,158 mg  |
| Sorbitol al 70% (no cristizable) | Plastificante   | 4,032 mg   |
| Glicina                          | Inhibidor de la reticulación y tampón de glicina/NaOH | 2,50 mg    |
| Hidróxido de sodio               | Tampón de glicina/NaOH                                | 0,04 mg    |
| Agua purificada                  | Agente de procesamiento                               | 28,260 mg  |
| <i>Recubrimientos</i>            |   |            |
| Hipromelosa                      | Recubrimiento 1                                       | 5,488 mg   |
| Eudragit L30 D-55                | Recubrimiento 2                                       | 8,810 mg   |
| Hidróxido de sodio               | Ajuste del pH   | 0,120 mg   |
| Monoestearato de glicerilo       | Deslizante  | 0,659 mg   |
| Tween 80                         | Emulsionante  | 0,263 mg   |

## ES 2 389 353 T3

| Componente              | Función       | Cantidad |
|-------------------------|---------------|----------|
| Polietilenglicol 20.000 | Plastificante | 1,761 mg |

Se preparó la cubierta de gelatina a partir de los siguientes excipientes.

Composición de gelatina:

| Componente              | %     |
|-------------------------|-------|
| Gelatina                | 45,20 |
| Glicerol 85             | 20,00 |
| Sol. de sorbitol al 70% | 4,00  |
| Hidróxido de sodio      | 0,04  |
| Glicina                 | 2,5   |
| Agua purificada         | 28,26 |

- 5 Las cápsulas se preparan en 5 etapas: preparación de relleno, preparación de gelatina, encapsulación y secado, recubrimiento y envasado.

Preparación de relleno:

- 10 Se mezclaron en condiciones ambientales en un depósito apropiado propilenglicol 400, glicerol al 85% y butilhidroxianisol. Se añadió mesilato de rasagilina y se mezcló en el mezclador durante aproximadamente 30 min, obteniéndose una solución amarillenta transparente. Se filtró entonces la solución a través de un filtro de 5 µm para retirar los componentes no disueltos usando sobrepresión de nitrógeno. Se hizo entonces el vacío en el relleno durante aproximadamente 15 minutos para retirar el gas disuelto de la solución.

Preparación de gelatina:

- 15 Se calentó a 88°C parte del agua, glicerol y sorbitol en una cubeta apropiada. Se disolvió glicina en la porción restante del agua y se ajustó el pH de la solución con hidróxido de sodio a pH 8,0 ± 0,1. Se transfirió entonces la gelatina a la cubeta, se mantiene la temperatura a aprox. 77,5°C durante 20 minutos y se mezcló lentamente la mezcla. Se desaireó la solución con mezclado vigoroso, consiguiéndose una viscosidad final en el intervalo de 19.000-23.000 mPa.s. Se mantuvo la solución fundida en la cubeta calentada a 60°C.

Encapsulación:

- 20 Usando una máquina de encapsulación estándar (Sankyo, Jp), se prepararon dos cintas de gelatina vertiendo gelatina fundida sobre tambores de enfriamiento lubricados. Se transfirieron entonces cintas con el grosor preciso a cilindros laminadores cortantes y un soldador por cuña caliente equipado con una boquilla de relleno, donde se cortaron cápsulas a partir de las cintas, se llenaron con 150 ± 10 mg del relleno y se cerraron soldando.

- 25 Se presecaron entonces las cápsulas recientes y se pulieron con aceite de parafina en una secadora de tambor durante aprox. 3 horas (a una temperatura no superior a 30°C). Se transfirieron entonces las cápsulas presecadas a placas y se secaron durante 3 días en una cámara de secado (HR < 20%, temperatura < 25°C) para conseguir un contenido de agua en el relleno <10%.

Se comprobaron visualmente las cápsulas secadas y se lavaron entonces con n-heptano, retirando el agente de pulido de la superficie.

- 30 Recubrimiento:

Se efectuó el recubrimiento en una máquina Glatt GMPC II. Se transfirieron las cápsulas a un tambor de recubrimiento precalentado a 37°C. Se usó hipromelosa disuelta en agua como primer recubrimiento (velocidad de pulverización deseada > 4 g/min.kg o >20 g/min para lotes de 5 kg). El grosor deseado del 1º recubrimiento es de aproximadamente un 2-3% en peso de las cápsulas.

- 35 Después del primer recubrimiento, se secaron las cápsulas durante 60 minutos como máximo y a 37°C.

Como segundo recubrimiento, se aplicó una dispersión de Eudragit L30D 55 con plastificante y deslizante; (velocidad de pulverización deseada > 4 g/min.kg o >20 g/min para lotes de 5 kg); y se aplicó el grosor deseado del segundo recubrimiento de aprox. 2,8-3,8% en peso, preferiblemente 3,3% en peso (el grosor total de los 2 recubrimientos conjuntos es de aprox. 5,8 ± 20%).



Se secaron las cápsulas durante 60 minutos como máximo y a 37°C y se enfriaron entonces a menos de 30°C. Se sometieron las cápsulas recubiertas a control visual para retirar las cápsulas defectuosas.

Envasado

5 Se envasaron las cápsulas recubiertas en un envase deseado, preferiblemente un envase que asegure la protección contra la humedad. Se prefieren blísteres de Al/Al, sin embargo son también adecuados otros tipos de paquetes de protección de la humedad, los siguientes ejemplos de posibilidades de envasado ilustran (sin limitación) posibilidades adicionales: sistemas de depósito/cierre que consisten en depósitos hechos de diversos tipos de material (vidrio, HDPE, PP, PE, PS, PVC, PVdC, Al, etc.) con un sistema de cierre apropiado, opcionalmente equipados también con un dispositivo controlador de la humedad y opcionalmente con un dispositivo controlador de la humedad adicional incluido en el depósito; sistemas de blíster constituidos por dos láminas hechas habitualmente de HDPE, PP, PE, PS, PVC, PVdC. Todos los materiales opcionalmente envasados en un depósito protector de la humedad adicional o paquete metalizado.

Estabilidad:

15 Los blísteres de Al/Al se cargaron con cápsulas después de 1 mes en condiciones aceleradas de 40°C a 75% de humedad relativa. Se encontró que las cápsulas tenían un 0,10% de impurezas totales, y un ensayo de rasagilina de entre 90,0-110,0%.

Disolución:

Se determinó el porcentaje de disolución de las cápsulas. Las cápsulas estuvieron en HCl 0,1 N durante 120 minutos, y entonces se transfirieron posteriormente a tampón fosfato a pH 6,2.

20 Se efectuó la disolución en el aparato de disolución 1 USP (cesta). Primeras 2 horas en 500 ml de HCl 0,1 M, y entonces en medio de disolución II: 500 ml de tampón a pH 6,2. El tampón a pH 6,2 se prepara como sigue: se disuelven 20,415g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en agua y 121,5 ml de NaOH 0,2 M y se añade al matraz volumétrico agua hasta un volumen de 3000 ml. Tiempo para el medio de disolución II: 90 minutos; velocidad de agitación: 75 rpm.

|                  |   |     |      |       |       |       |       |       |
|------------------|---|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Tiempo (minutos) | 0 | 120 | 130  | 140   | 150   | 165   | 180   | 210   |
| Disolución (%)   | 0 | 0   | 2,82 | 14,33 | 26,44 | 94,07 | 95,68 | 95,72 |

25 Se determinó el porcentaje de disolución de las cápsulas. Las cápsulas estuvieron en HCl 0,1 N durante 120 minutos, y entonces se transfirieron posteriormente a tampón fosfato a pH 6,8.

30 Se efectuó la disolución en el aparato de disolución 1 USP (cesta). Primeras 2 horas en 500 ml de HCl 0,1 M, y entonces en medio de disolución II: 500 ml de tampón a pH 6,8. El tampón a pH 6,8 se prepara como sigue: se disuelven 27,22 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en agua y se diluyen con agua a 1000 ml; se ponen 250 ml de esta solución en un matraz volumétrico de 1000 ml, se añaden 112 ml de NaOH acuoso (0,2 M) y se añade entonces agua hasta completar el volumen. Tiempo para el medio de disolución II: 90 minutos; velocidad de agitación: 75 rpm.

|                  |   |     |      |       |       |       |       |       |
|------------------|---|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Tiempo (minutos) | 0 | 120 | 130  | 140   | 150   | 165   | 180   | 210   |
| Disolución (%)   | 0 | 0   | 5,00 | 22,23 | 85,04 | 93,76 | 94,06 | 94,02 |

Se encontró que esta formulación resiste la disolución en HCl 0,1 N durante 120 minutos, y se disuelve rápidamente en condiciones de pH 6,2 y 6,8 casi enteramente al cabo de 45 minutos.

35 Ejemplo 10: Disolución de comprimidos y cápsulas con recubrimiento entérico con características de disolución mejoradas

Las siguientes tablas comparan los resultados de disolución con y sin modificación de la cubierta de gelatina.

Tabla 11a: Curso temporal típico de disolución de comprimidos con recubrimiento entérico con características de disolución mejoradas por el uso de un plastificante y recubrimiento inferior apropiados

| Tampón fosfato a pH 6,2                  |                          |
|--|--------------------------|
| Resultados de la disolución- COMPRIMIDOS |                          |
| 75 rpm, 37°C, 500 ml, cesta              |                          |
| 2 h en HCl 0,1 N                         | 0 para los 4 comprimidos |
|  | Tiempo (min)             |

|                     | 15   | 30   | 45    | 60    | 75  | 90     |
|---------------------|------|------|-------|-------|-----|--------|
| <b>Comprimido 1</b> | 1    | 2    | 67    | 103   | 106 | 107    |
| <b>Comprimido 2</b> | 3    | 3    | 38    | 89    | 100 | 101    |
| <b>Comprimido 3</b> | 2    | 2    | 35    | 91    | 100 | 100    |
| <b>Comprimido 4</b> | 1    | 9    | 60    | 99    | 100 | 101    |
| Media               | 2,00 | 3,00 | 45,00 | 91,00 | 100 | 101,00 |

Se prepararon los núcleos de los comprimidos ensayados en la Tabla 11a como se describe en el ejemplo 1, con los ingredientes de la siguiente tabla:

Núcleos de comprimido:

| Ingredientes        | Cantidad por comprimido (mg) |
|---------------------|------------------------------|
| Rasagilina          | 1,56                         |
| Manitol             | 79,89                        |
| Aerosil 200         | 0,6                          |
| Almidón NF          | 10,0                         |
| Almidón STA-RX-1500 | 10,0                         |
| Ácido esteárico     | 2,0                          |

5

Se recubrieron entonces los núcleos de los comprimidos con un recubrimiento entérico según la siguiente tabla:

Recubrimiento entérico:

| Ingredientes        | Cantidad por comprimido (mg) |
|---------------------|------------------------------|
| Talco               | 2,0                          |
| Pharmacoate 606 G   | 4,8                          |
| Eudragit L-100-55   | 6,25                         |
| Talco extrafino     | 3,1                          |
| Citrato de trietilo | 1,25                         |

10 Tabla 11b: Curso temporal típico de disolución de cápsulas con recubrimiento entérico con características de disolución mejoradas mediante el uso de un plastificante y recubrimiento inferior apropiados y SIN modificación de la cubierta de gelatina (sin aumento de la fuerza iónica, sin tamponación)

| Tampón fosfato a pH 6,2   |                       |       |       |       |    |        |
|---|-----------------------|-------|-------|-------|----|--------|
| Resultados de la disolución- CÁPSULAS con doble recubrimiento, sin TAMPONACIÓN en gel |                       |       |       |       |    |        |
| 75 rpm, 37°C, 500 ml, cesta   |                       |       |       |       |    |        |
| 2 h en HCl 0,1 N  | 0 para las 6 cápsulas |       |       |       |    |        |
|   | Tiempo (min)          |       |       |       |    |        |
|   | 20                    | 30    | 45    | 60    | 75 | 90     |
| Cápsula 1   | 12,91                 | 19,97 | 90,54 | 95,36 |    | 95,541 |
| Cápsula 2   | 17,75                 | 65,53 | 94,54 | 95,49 |    | 95,584 |

|           |       |       |              |       |  |        |
|-----------|-------|-------|--------------|-------|--|--------|
| Cápsula 3 | 12,89 | 23,81 | <b>92,46</b> | 95,55 |  | 95,665 |
| Cápsula 4 | 12,31 | 43,51 | <b>94,62</b> | 95,90 |  | 96,001 |
| Cápsula 5 | 0,00  | 14,63 | <b>23,30</b> | 49,72 |  | 93,91  |
| Cápsula 6 | 12,33 | 20,04 | <b>88,45</b> | 94,23 |  | 95,344 |
| Media     | 12,61 | 21,93 | <b>91,50</b> | 95,43 |  | 95,56  |

Se prepararon las cápsulas ensayadas en la Tabla 11b como se describe en el ejemplo 7.

Tabla 11c: Curso temporal típico de disolución de cápsulas con recubrimiento entérico con características de disolución mejoradas mediante el uso de un plastificante y recubrimiento inferior apropiados, y CON modificación de la cubierta de gelatina (CON aumento de fuerza iónica, tamponación a pH 8,5)

5

| Tampón fosfato a pH 6,2  |                       |              |       |       |    |       |
|--|-----------------------|--------------|-------|-------|----|-------|
| Resultados de la disolución- CÁPSULAS con doble recubrimiento, GEL TAMPONADO |                       |              |       |       |    |       |
| 75 rpm, 37°C, 500 ml, cesta  |                       |              |       |       |    |       |
| 2 h en HCl 0,1 N   | 0 para las 6 cápsulas |              |       |       |    |       |
|  | Tiempo (min)          |              |       |       |    |       |
|  | 20                    | 30           | 45    | 60    | 75 | 90    |
| Cápsula 1  | 25,44                 | <b>87,85</b> | 94,23 | 94,41 |    | 94,49 |
| Cápsula 2  | 14,11                 | <b>90,45</b> | 93,69 | 93,91 |    | 93,84 |
| Cápsula 3  | 14,34                 | <b>89,45</b> | 95,48 | 95,59 |    | 95,61 |
| Cápsula 4  | 15,61                 | <b>92,29</b> | 94,69 | 94,96 |    | 94,95 |
| Cápsula 5  | 19,23                 | <b>89,41</b> | 93,26 | 93,58 |    | 93,74 |
| Cápsula 6  | 23,32                 | <b>89,68</b> | 92,45 | 92,52 |    | 92,64 |
| Media  | 17,42                 | <b>89,56</b> | 93,96 | 94,16 |    | 94,16 |

Se prepararon las cápsulas ensayadas en la Tabla 11c como se describe en el ejemplo 9.

Los resultados en las tablas anteriores muestran que, el uso de un inhibidor de la reticulación en la cubierta de gelatina en combinación con una base inorgánica, que forman conjuntamente un tampón de pH alcalino (por ejemplo, de pH 8,5) y aumentan la fuerza iónica de la solución de gel, ayuda a conseguir una disgregación más rápida y a la disolución de cápsulas de gelatina blanda con recubrimiento entérico.

10

#### Discusión

En general, cuando se comparan las formulaciones de liberación retardada con sus contrapartidas de liberación inmediata en bioestudios, las  $C_{m\acute{a}x}$  de las formulaciones de liberación retardada son menores que las  $C_{m\acute{a}x}$  de las correspondientes formulaciones de liberación inmediata. Como se ilustra en los ejemplos 1-10 anteriores, conseguir una formulación farmacéutica de liberación retardada en que la  $C_{m\acute{a}x}$  sea similar a la correspondiente formulación de liberación inmediata no es trivial.

15

Se ha encontrado sorprendentemente a partir de los resultados de los Ejemplos 1-9 que las formulaciones de la actual invención satisfacen los criterios de bioequivalencia con las formulaciones de mesilato de rasagilina de liberación inmediata conocidas en un estudio de bioequivalencia de dosis única en sujetos sanos. Estos criterios incluyen la similitud de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-t}$  (área bajo la curva) dentro del intervalo de 80-125% con un intervalo de confianza del 90% entre las nuevas formulaciones y las formulaciones de liberación inmediata conocidas.

20

Como se muestra en los resultados del ejemplo 10, se ha encontrado sorprendentemente también que el uso de un inhibidor de la reticulación ayuda a conseguir una disgregación y disolución más rápida de cápsulas de gelatina blanda con recubrimiento entérico. Sin embargo, el papel del inhibidor de la reticulación usado en la presente memoria no es solo la prevención de la reacción de reticulación. En combinación con ácidos orgánicos débiles y sales inorgánicas, el inhibidor de la reticulación modifica el pH y la fuerza iónica de la fase líquida del gel de gelatina. Específicamente, se ha encontrado que la fuerza iónica aumentada y la mayor capacidad de tamponación de la cubierta de gelatina causan la migración del disolvente desde los medios de disolución a la cubierta de gelatina y/o capa de recubrimiento interno, que se erosiona, hincha y disgrega más rápidamente que sin dicha modificación.

25

30

- 5 Aún más sorprendentemente, se ha encontrado que la fuerza iónica aumentada y la mayor capacidad de tamponación de la cubierta de gelatina (interna) causa no solo la migración del disolvente desde los medios de disolución a la cubierta de gelatina y/o capa de recubrimiento interna, sino también la formación de una fase de gel hinchado-líquido a un nivel de pH mayor, lo que ayuda a la disolución del recubrimiento exterior. Como resultado, no solo se facilita la disgregación de la cubierta de gelatina, sino que el inicio de la disolución de todo el sistema de recubrimiento es mucho más rápido.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende un relleno líquido que incluye una cantidad de mesilato de rasagilina, una cubierta que comprende gelatina que rodea el relleno líquido y un recubrimiento entérico que rodea la cubierta.
- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el relleno líquido comprende adicionalmente un disolvente o tensioactivo hidrófilo o anfifílico.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el disolvente o tensioactivo hidrófilo o anfifílico se selecciona del grupo que consiste en: polietilenglicol, propilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, derivados polioxietilenados de aceite de ricino y etanol.
- 10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el disolvente hidrófilo es polietilenglicol, preferiblemente polietilenglicol 400.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que está exenta de propilenglicol.
- 15 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el relleno líquido comprende adicionalmente un antioxidante, preferiblemente un antioxidante soluble en agua.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en: galato de propilo, BHA, BHT y ácido ascórbico, preferiblemente BHA.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la cubierta comprende adicionalmente un plastificante, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en glicerol, sorbitol y una combinación de los mismos.
- 20 9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el recubrimiento entérico comprende poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo) 1 : 1.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el recubrimiento entérico comprende adicionalmente un plastificante, preferiblemente polietilenglicol 20.000.
- 25 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende adicionalmente un recubrimiento inferior no entérico, que comprende preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, que está presente entre la capa de cubierta de gelatina y la capa de recubrimiento entérico, siendo preferiblemente el peso total del recubrimiento inferior y la capa de recubrimiento entérico menor de un 10% del peso total de la cápsula.
- 30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el peso de la capa de recubrimiento entérico es menor de un 8% del peso total de la cápsula, preferiblemente menor de un 6%, más preferiblemente menor de un 4%, del peso total de la cápsula.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 o 12, en la que la capa de cubierta de gelatina comprende un inhibidor de la reticulación, preferiblemente glicina.
- 35 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que cuando se dispone en un aparato de cesta en 500 ml de solución acuosa tamponada a pH 8,2 a 75 revoluciones por minuto, se libera no menos de un 85% de la rasagilina en la solución al cabo de 30 minutos.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que cuando se dispone en un aparato de cesta en 500 ml de HCl 0,1 N acuoso a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no más de un 10% de la rasagilina en la solución al cabo de 120 minutos, y cuando la composición se dispone posteriormente en un aparato de cesta en 500 ml solución acuosa tamponada a un pH de 6,8 a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no menos de un 75% de la rasagilina en la solución al cabo de 90 minutos, o
- 40 cuando la composición se dispone posteriormente en aparato de cesta en 500 ml solución acuosa tamponada a un pH de 5,2 a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no más de un 10% de la rasagilina en la solución al cabo de 90 minutos, o
- 45 cuando la composición se dispone posteriormente en aparato de cesta en 500 ml solución acuosa tamponada a un pH de 6,2 a 37°C a 75 revoluciones por minuto, se libera no menos de un 75% de la rasagilina en la solución al cabo de 45 minutos.

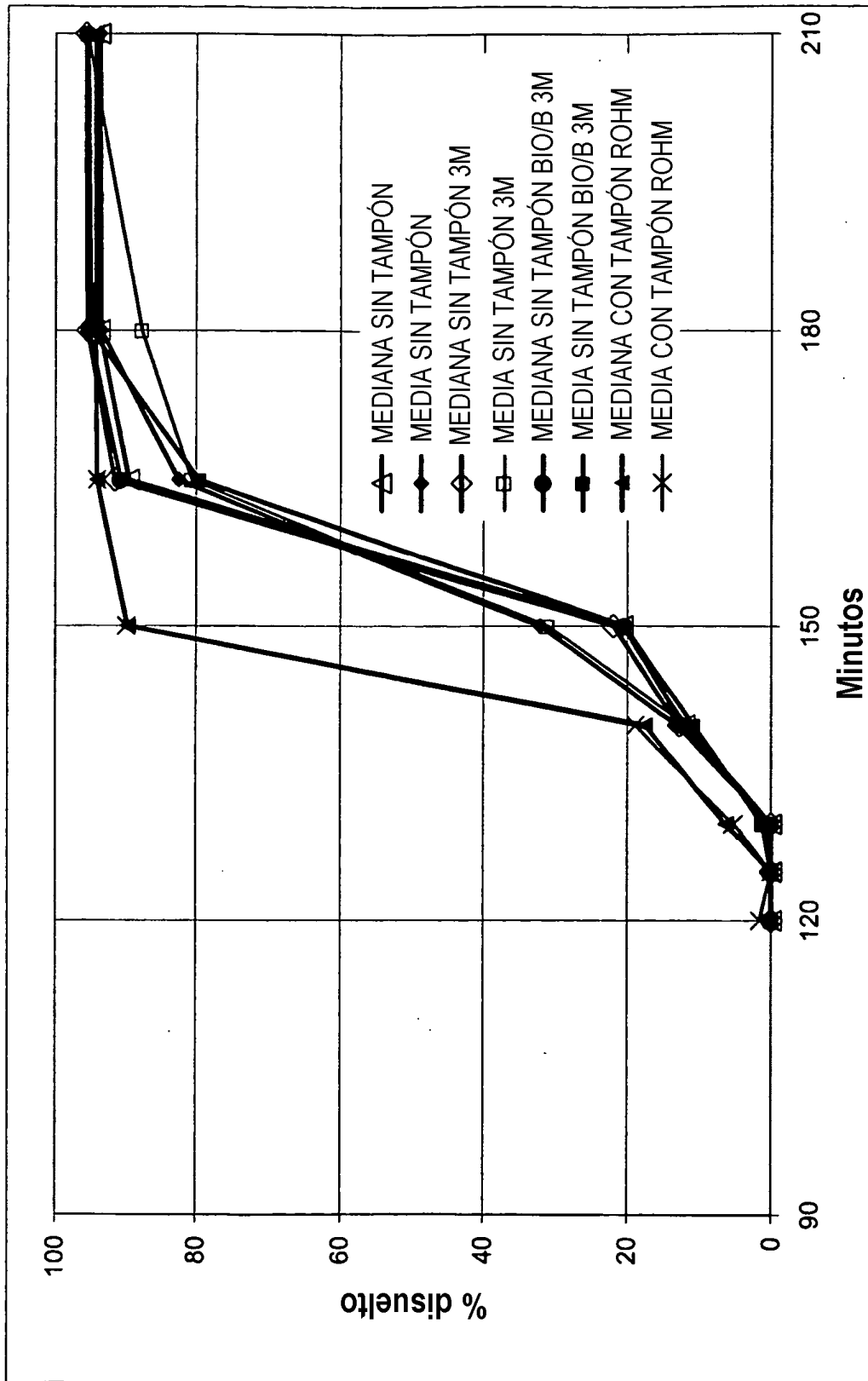


Figura 1

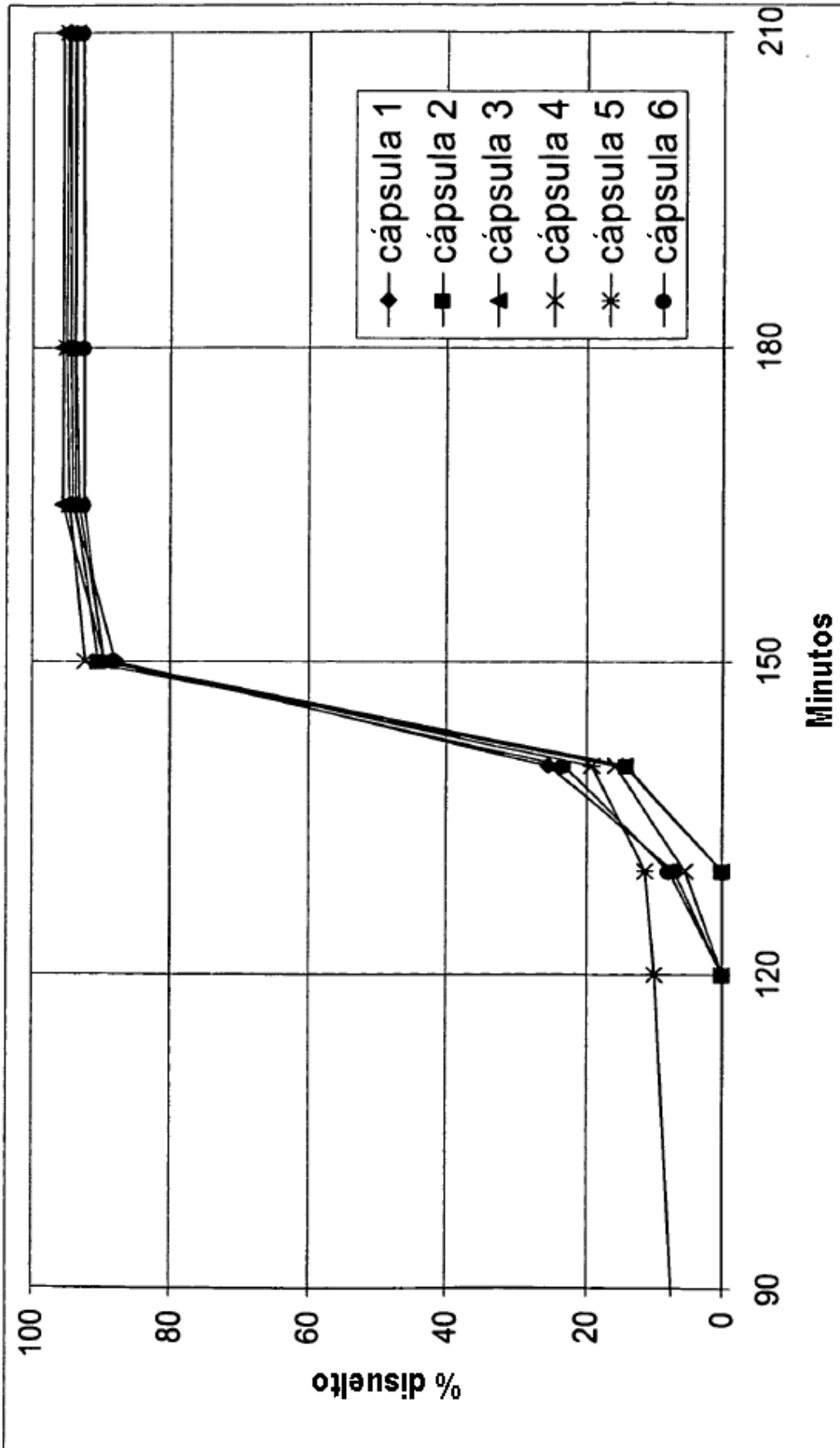


Figura 2

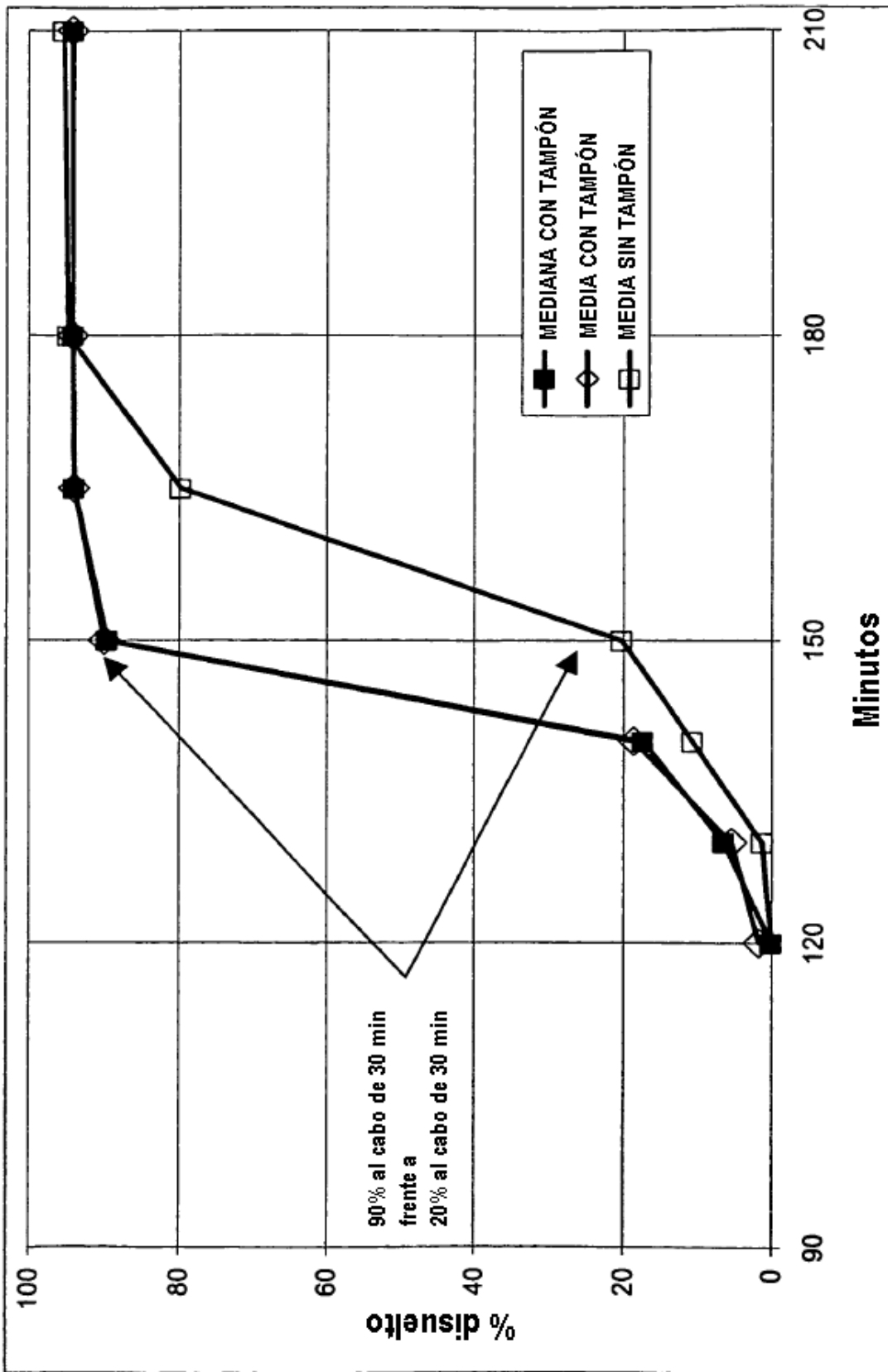


Figura 3