

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 889**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10186379 .3**
96 Fecha de presentación: **22.01.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2308477**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Formulación de rasagilina de liberación retardada**

30 Prioridad:
18.01.2010 US 689044
09.06.2009 US 455976
09.06.2009 US 456001
09.06.2009 US 456029
09.06.2009 US 456031
23.01.2009 US 205833 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

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

72 Inventor/es:
SAFADI, MUHAMMAD;
LICHT, DANIELLA;
COHEN, RACHEL;
FRENKEL, ANTON;
ZHOLKOVSKY, MARINA y
KOLTAI, TAMAS

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 2 389 889 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación de rasagilina de liberación retardada

Antecedentes de la invención

Las patentes de los 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 dan a conocer R(+)-N-propargil-1-aminoindano ("R-PAI"), también conocido como rasagilina. Se ha comunicado que la rasagilina 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 de otros estados por inhibición de MAO-B en el cerebro.

La patente de Estados Unidos N.º: 6.126.968 da a conocer formulaciones farmacéuticas que comprenden rasagilina. Está aprobada una formulación de mesilato de rasagilina para tratar la enfermedad de Parkinson como monoterapia o bien como un coadyuvante con otros tratamientos. Véase, por ejemplo, AZILECT®, Physicians' Desk Reference 2009 (PRD, 63ª edición).

AZILECT® es una formulación de liberación inmediata de mesilato de rasagilina comercialmente disponible indicada para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia inicial y como terapia complementaria a levodopa. La formulación comercializada actual de rasagilina (Azilect®) se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) aproximadamente en 1 hora. La biodisponibilidad absoluta de rasagilina es aproximadamente de un 36 %. (Prospecto de AZILECT®, mayo 2006).

Sin embargo, hay diversos problemas asociados con la forma comercialmente disponible de mesilato de rasagilina. Por ejemplo, un problema en el uso de inhibidores de la monoamino oxidasa ("MAO") es el riesgo de crisis hipertensivas, denominadas a menudo "efecto queso". (Simpson, G.M. y White K. "Tyramine studies and the safety of MAOI drugs". J Clin Psychiatry. Julio 1984; 45 (7 pt. 2): 59-91). Este efecto está provocado por la inhibición de la MAO periférica. Una alta concentración de la MAO periférica se encuentra en el estómago.

Otro problema en los pacientes con enfermedad de Parkinson es que muchos pacientes padecen retraso del vaciado gástrico (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 retraso del vaciado gástrico (residencia gástrica prolongada), puede ser un motivo de aumento en la inhibición de la MAO periférica y puede contribuir al efecto queso.

También hay un problema con respecto al potencial para la formación de mesilatos de alquilo durante el tratamiento de la base libre de una sustancia farmacéutica con MSA si está presente algún residuo de alcoholes de cadena corta. (Snodin D., "Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: Real or imaginary problems?" Regulatory Toxicology and Pharmacology, vol. 45, 2006, páginas 79-90).

Los esfuerzos para abordar tales problemas y para mejorar la forma comercialmente disponible de mesilato de rasagilina se describen en la bibliografía. Por ejemplo, la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2006/057912 describe composiciones de rasagilina que se disgregan por vía oral; la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2006/014973 da a conocer composiciones de rasagilina de liberación retardada; la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2008/076348 da a conocer una forma sólida cristalina de base de rasagilina; la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2008/076315 da a conocer la sal tanato de rasagilina. Otros esfuerzos para realizar determinadas mejoras se describen en la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2008/019871 y en la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2008/131961.

Sin embargo, los esfuerzos anteriores no dieron a conocer formulaciones como las descritas en el presente documento, en particular formulaciones usando base de rasagilina sólida descrita en el presente documento. Los esfuerzos anteriores tampoco dieron a conocer la sal citrato de rasagilina o las ventajas de formulaciones que usen la sal citrato de rasagilina, descrita en el presente documento.

Sumario de la invención

La invención objeto proporciona una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene una forma de rasagilina resultante de un procedimiento de producción y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido, comprendiendo el procedimiento de producción

- a) preparar el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
- b) recubrir el núcleo con el recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido.

La invención objeto también proporciona una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene base de rasagilina, citrato de rasagilina, malato de rasagilina, o una mezcla de al menos dos de base de rasagilina,

citrato de rasagilina y malato de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido.

5 La invención objeto proporciona adicionalmente un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson que comprende administrar al paciente la forma de dosificación descrita en el presente documento.

La invención objeto proporciona además una composición que comprende el citrato de rasagilina descrito en el presente documento y un vehículo.

La invención objeto proporciona adicionalmente un procedimiento para la fabricación del citrato de rasagilina o de la composición descrita en el presente documento, que comprende:

- 10 a) combinar una solución de ácido cítrico con base de rasagilina para formar una primera mezcla;
b) añadir un disolvente a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;
c) retirar completamente el líquido de la segunda mezcla;

y

d) recuperar el citrato de rasagilina o preparar la composición.

15 La invención objeto proporciona adicionalmente un procedimiento para la fabricación de la composición descrita en el presente documento, que comprende:

- a) obtener citrato de rasagilina en forma aislada; y
b) mezclar el citrato de rasagilina con un vehículo.

20 La invención objeto proporciona adicionalmente un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano que padece enfermedad de Parkinson (EP), isquemia cerebral, apoplejía, lesión por traumatismo craneal, lesión por traumatismo de la médula espinal, neurotraumatismo, enfermedad neurodegenerativa, lesión neurotóxica, daño nervioso, demencia, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil, depresión, trastornos de memoria, síndrome de hiperactividad, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, enfermedad afectiva, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de las piernas inquietas (RSL), pérdida de audición, atrofia de múltiples sistemas (MSA), glaucoma, enfermedad de Parkinson modificada y parálisis supranuclear progresiva (PSP), que
25 comprende administrar al sujeto humano una cantidad del citrato de rasagilina o de la composición descrita en el presente documento eficaz para tratar al sujeto humano.

Descripción detallada de la invención

30 La invención objeto proporciona una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene una forma de rasagilina resultante de un procedimiento de producción y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido, comprendiendo el procedimiento de producción

- a) preparar el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
b) recubrir el núcleo con el recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido.

35 En otra realización más de la forma de dosificación, la etapa a) del procedimiento comprende preparar un granulado húmedo de base de rasagilina, ácido cítrico y/o ácido málico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más de la forma de dosificación, la etapa a) del procedimiento comprende adicionalmente:

- i) secar el granulado húmedo para formar un granulado seco,
ii) moler el granulado seco para formar partículas y
40 iii) mezclar las partículas con al menos un lubricante.

En otra realización más de la forma de dosificación, en la etapa iii) del procedimiento, el lubricante es talco o ácido esteárico, o una combinación de ambos.

45 En otra realización más de la forma de dosificación, en la etapa i) del procedimiento, el granulado húmedo se seca en un secador de lecho fluidizado a una temperatura de aire de entrada de 40 °C a 50 °C y a una temperatura de aire de salida no superior a 37 °C.

En otra realización más de la forma de dosificación, en la etapa i) del procedimiento, la temperatura de aire de

entrada es de 45 °C.

En otra realización más de la forma de dosificación, en la etapa ii) del procedimiento, el granulado seco se muele a través de un granulador oscilante.

5 En otra realización más de la forma de dosificación, la etapa a) del procedimiento comprende adicionalmente una etapa de formación del núcleo por compresión.

En otra realización más de la forma de dosificación, en la etapa a) del procedimiento se prepara el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más de la forma de dosificación, en la etapa a) del procedimiento se prepara el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y ácido málico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención objeto también proporciona una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene base de rasagilina, citrato de rasagilina, malato de rasagilina, o una mezcla de al menos dos de base de rasagilina, citrato de rasagilina y malato de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido.

15 En una realización de la forma de dosificación, la base de rasagilina descrita en el presente documento es base de rasagilina cristalina.

En una realización de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende un núcleo que tiene citrato de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido.

20 En otra realización de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende un núcleo que tiene malato de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido.

En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación, cuando se ingiere por un sujeto humano, proporciona un valor de AUC de rasagilina de un 80-130 % del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

25 En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación, después de su administración a un sujeto humano, proporciona un valor de AUC de rasagilina de un 80-125 % del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

30 En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación, cuando se ingiere por un sujeto humano en un estado alimentado, proporciona un valor de AUC de rasagilina que es mayor que el de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación, cuando se ingiere por un sujeto humano, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de rasagilina de un 80-145 % del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

35 En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación, cuando se ingiere por un sujeto humano, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de rasagilina de un 80-125 % de la de la dosificación correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación, cuando se ingiere por un sujeto humano en un estado alimentado, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de rasagilina que es mayor que la de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

40 En otra realización más de la forma de dosificación, el núcleo comprende adicionalmente al menos un antioxidante.

En otra realización más de la forma de dosificación, el antioxidante es ácido cítrico.

En otra realización más de la forma de dosificación, el antioxidante es ácido málico.

En otra realización más de la forma de dosificación, el antioxidante es ácido cítrico y málico.

45 En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el núcleo está en forma de un comprimido.

En otra realización más de la forma de dosificación, el núcleo comprende adicionalmente al menos un disgregante.

En otra realización más de la forma de dosificación, el disgregante está presente en el núcleo en una cantidad de entre un 0,5 % y un 20 % en peso.

- En otra realización más de la forma de dosificación, el disgregante es almidón pregelatinizado.
- En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la capa de recubrimiento resistente a ácido comprende copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) y un plastificante.
- 5 En otra realización más de la forma de dosificación, en la capa de recubrimiento resistente a ácido la proporción de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) con respecto a plastificante está entre de 10 a 1 y de 2 a 1.
- En otra realización más de la forma de dosificación, en el recubrimiento la proporción de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) con respecto a plastificante es aproximadamente de 5 a 1.
- En otra realización más de la forma de dosificación, el plastificante es citrato de trietilo.
- 10 En otra realización más de la forma de dosificación, la capa de recubrimiento resistente a ácido comprende adicionalmente talco.
- En otra realización más de la forma de dosificación, el recubrimiento resistente a ácido es de entre un 3 % y un 12 % en peso de la forma de dosificación.
- En otra realización más de la forma de dosificación, el recubrimiento resistente a ácido es aproximadamente de un 8 % en peso de la forma de dosificación.
- 15 En otra realización más de la forma de dosificación, el recubrimiento resistente a ácido comprende dos capas de recubrimiento.
- En otra realización más de la forma de dosificación, la interna de las dos capas de recubrimiento comprende hipromelosa.
- En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación es menor de 150 mg en peso.
- 20 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación, además de base de rasagilina y ácido cítrico y/o ácido málico, comprende manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón NF, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, talco, hipromelosa, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, talco extrafino y citrato de trietilo.
- En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el contenido en citrato de rasagilina es de 0,74 mg a 3,63 mg.
- 25 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación, además de citrato de rasagilina, comprende manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón NF, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, talco, hipromelosa, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, talco extrafino y citrato de trietilo.
- En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el contenido en malato de rasagilina es de 0,66 mg a 3,05 mg.
- 30 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación, además de malato de rasagilina, comprende manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón NF, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, talco, hipromelosa, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, talco extrafino y citrato de trietilo.
- En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el contenido en rasagilina es de 1,0 mg.
- 35 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende 79,8 mg de manitol, 0,6 mg de dióxido de silicio coloidal, 10,0 mg de almidón NF, 2,0 mg de talco, 4,8 mg de hipromelosa, 6,25 mg de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, 1,25 mg de citrato de trietilo y 3,1 mg de talco extra fino.
- En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende 67,8 mg de manitol, 0,6 mg de aerosil, 10,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 2,0 mg de ácido esteárico, 2,0 mg de talco, 4,8 mg de hipromelosa, 4,0 mg de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extra fino.
- 40 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende 45,0 mg de manitol, 0,4 mg de aerosil, 5,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 1,5 mg de ácido esteárico, 1,5 mg de talco, 3,5 mg de hipromelosa, 4,0 mg de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extra fino.
- 45 En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el contenido en rasagilina es de 0,5 mg.
- En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende 80,3 mg de manitol, 0,6 mg de aerosil, 10,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 2,0 mg de ácido esteárico, 2,0 mg de talco,

4,8 mg de hipromelosa, 6,25 mg de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, 1,25 mg de citrato de trietilo y 3,1 mg de talco extra fino.

5 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende 68,3 mg de manitol, 0,6 mg de aerosil, 10,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 2,0 mg de ácido esteárico, 2,0 mg de talco, 4,8 mg de hipromelosa, 4,0 mg de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extra fino.

10 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende 45,5 mg de manitol, 0,4 mg de aerosil, 5,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 1,5 mg de ácido esteárico, 1,5 mg de talco, 3,5 mg de hipromelosa, 4,0 mg de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extra fino.

En otra realización más de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación comprende además 2,0 mg de un agente de recubrimiento de color.

15 En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende liberaciones de entre un 80 y un 100 % de rasagilina cuando se coloca en un aparato de cesta en 500 ml de medio acuoso tamponado a un pH de 6,8 a 37 °C a 75 revoluciones por minuto durante 20 minutos.

En otra realización más de la forma de dosificación, la cantidad total de impurezas no polares es menor de un 0,3 % en peso con relación a la cantidad de rasagilina.

En otra realización más de la forma de dosificación, la cantidad de N-(2-cloroalil)-1(R)-aminoindano en la forma de dosificación es menor de 20 ppm con relación a la cantidad de rasagilina.

20 En otra realización más de la forma de dosificación, la cantidad de N-(2-cloroalil)-1(R)-aminoindano en la forma de dosificación es menor de 4 ppm con relación a la cantidad de rasagilina.

En otra realización más de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende, cuando se ingiere por un sujeto humano, un logro en la inhibición de MAO-B sustancialmente igual que el de la dosificación correspondiente de rasagilina ingerida como una formulación de liberación inmediata.

25 La invención objeto proporciona además citrato de rasagilina.

En una realización del citrato de rasagilina, el citrato de rasagilina es citrato de rasagilina aislado o está sustancialmente puro.

En otra realización del citrato de rasagilina descrito en el presente documento, el citrato de rasagilina es amorfo.

30 En otra realización del citrato de rasagilina descrito en el presente documento, el citrato de rasagilina es citrato de monorasagilina.

En otra realización más del citrato de rasagilina descrito en el presente documento, el contenido en rasagilina en el citrato de rasagilina está entre un 42 % y un 52 % en peso basado en el peso total del citrato de rasagilina.

35 Por un intervalo de entre un 42 % y un 52 %, se quiere decir que todos los porcentajes de números enteros y con décimas dentro del intervalo se dan a conocer específicamente como parte de la invención. Por tanto, 43 %, 44 %, ..., 50 %, 51 % y 42,1 %, 42,2 %, ..., 51,8 %, 51,9 % están incluidos como realizaciones de esta invención.

En otra realización más del citrato de rasagilina descrito en el presente documento, el contenido en agua en el citrato de rasagilina como se determina por el análisis de Karl Fischer es menor de un 5 %, menor de un 4 %, menor de un 3 %, menor de un 2 % o menor de un 1 %.

40 La invención objeto proporciona además una composición que comprende el citrato de rasagilina descrito en el presente documento y un vehículo.

En una realización de la composición, la composición comprende además base de rasagilina.

En otra realización de la composición descrita en el presente documento, la base de rasagilina está presente en una cantidad de menos de un 5 %, menos de un 4 %, menos de un 3 %, menos de un 2 % o menos de un 1 %, basado en el contenido en rasagilina total de la composición.

45 En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la base de rasagilina presente en la composición es base de rasagilina cristalina.

En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la composición está libre de base de rasagilina.

En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, el contenido en rasagilina presente en

forma de citrato de rasagilina es mayor de un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % del contenido en rasagilina total en la composición.

En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la composición es una composición farmacéutica y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la composición está en forma de una forma de dosificación oral.

En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la composición está en forma de un comprimido.

- 10 En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la composición comprende además ácido esteárico.

En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, la composición está en forma de un parche transdérmico.

En otra realización más de la composición descrita en el presente documento, el citrato de rasagilina se mezcla con un polímero.

- 15 La invención objeto proporciona además un procedimiento para la fabricación del citrato de rasagilina o de la composición descrita en el presente documento, que comprende:

a) combinar una solución de ácido cítrico con base de rasagilina para formar una primera mezcla;

b) añadir un disolvente a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;

c) retirar completamente el líquido de la segunda mezcla; y

- 20 d) recuperar el citrato de rasagilina o preparar la composición.

En una realización del procedimiento, el disolvente añadido en la etapa b) es acetona.

En otra realización del procedimiento descrito en el presente documento, en la etapa c) el líquido se retira a temperatura ambiente y a presión reducida.

- 25 La invención objeto proporciona además un procedimiento para la fabricación de la composición descrita en el presente documento, que comprende:

a) obtener citrato de rasagilina en forma aislada; y

b) mezclar el citrato de rasagilina con un vehículo.

- 30 La invención objeto proporciona aún adicionalmente un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano que padece enfermedad de Parkinson (EP), isquemia cerebral, apoplejía, lesión por traumatismo craneal, lesión por traumatismo de la médula espinal, neurotraumatismo, enfermedad neurodegenerativa, lesión neurotóxica, daño nervioso, demencia, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil, depresión, trastornos de memoria, síndrome de hiperactividad, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, enfermedad afectiva, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de las piernas inquietas (RSL), pérdida de audición, atrofia de múltiples sistemas (MSA), glaucoma, enfermedad de Parkinson modificada y parálisis supranuclear progresiva (PSP),
35 comprendiendo administrar al sujeto humano una cantidad de la forma de dosificación descrita en el presente documento o de la composición descrita en el presente documento eficaz para tratar al sujeto humano.

En una realización del procedimiento, el sujeto padece de retraso del vaciado gástrico.

En otra realización del procedimiento, la etapa de administración es a un sujeto humano en un estado alimentado.

- 40 Cada una de las realizaciones descritas en el presente documento se puede combinar con cualquier otra realización dada a conocer en el presente documento.

Por cualquier intervalo dado a conocer en el presente documento, se quiere decir que todas las cantidades de unidades enteras, décimas y centésimas dentro del intervalo se dan a conocer específicamente como parte de la invención. Por tanto, por ejemplo, de 0,01 mg a 50 mg significa que las cantidades unitarias 0,02, 0,03 ... 0,09; 0,1, 0,2 ... 0,9; y 1, 2 ... 49 mg están incluidas como realizaciones de esta invención.

- 45 Como se usa en el presente documento, un ejemplo de una formulación de liberación inmediata de rasagilina es un comprimido AZILECT® que contiene mesilato de rasagilina.

Como se usa en el presente documento, un polímero es una molécula grande compuesta de unidades estructurales

de repetición conectadas normalmente por enlaces químicos covalentes.

Como se usa en el presente documento, un vehículo o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

5 Como se usa en el presente documento, un compuesto "aislado" es un compuesto que se ha separado de la mezcla de reacción en bruto en la que se formó por un acto afirmativo de aislamiento. El acto de aislamiento implica necesariamente separar el compuesto de los otros componentes conocidos de la mezcla de reacción en bruto, con algunas impurezas, productos secundarios desconocidos y cantidades residuales de los otros componentes conocidos de la mezcla de reacción en bruto que se permite que permanezcan. La purificación es un ejemplo de un
10 acto afirmativo de aislamiento.

Como se usa en el presente documento, una composición que esté "libre" de una entidad química significa que la composición contiene, en todo caso, una cantidad de la entidad química que no se puede evitar después de un acto afirmativo que pretende separar la entidad química y la composición.

15 Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" en el contexto de un valor o intervalo numérico o significa $\pm 10\%$ del valor o intervalo numérico citado o reivindicado.

El ácido cítrico es un ácido orgánico débil y es triprótico. Por lo tanto, el citrato de rasagilina descrito en el presente documento puede existir en forma de citrato mono-, di- o tri-rasagilina o una mezcla de los mismos.

20 Una formulación de liberación inmediata de rasagilina es comprimidos AZILECT® que contienen rasagilina (como el mesilato), un fármaco basado en propargilamina indicado para el tratamiento de enfermedad de Parkinson idiopática. Se designa químicamente como: (1R)-metanosulfonato de 2,3-dihidro-N-2-propinil-1H-inden-1-amina.

25 Los inhibidores de MAO que inhiben selectivamente MAO-B están desprovistos en gran parte del potencial para provocar el "efecto queso". No obstante, existe la posibilidad de que el retraso del vaciado gástrico de R-PAI pueda contribuir a este fenómeno. Por lo tanto, un objetivo en el desarrollo de las formulaciones de la presente invención era el de desarrollar una formulación con recubrimiento entérico, de liberación retardada, que comprendía rasagilina en una cantidad equivalente a 1 mg de base de rasagilina que liberaría el ingrediente activo en el duodeno y/o en el yeyuno, pasado el estómago.

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

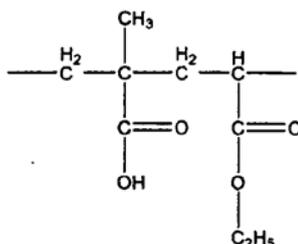
40 La razón para tratar de hacer corresponder la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-t} medios de la formulación de liberación inmediata conocida (es decir, una formulación de liberación retardada que es bioequivalente) es que se ha probado la eficacia de la formulación de liberación inmediata y es probable que la eficacia de la formulación esté relacionada con su $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC media. (Arch Neurol. 2002; 59:1937-1943.)

Para lograr este objetivo, el desarrollo se ha dirigido hacia los comprimidos con recubrimiento entérico que tienen un núcleo de desintegración rápida con un recubrimiento entérico que permite la liberación de la rasagilina en un intervalo muy específico de pH. Este intervalo de pH específico impediría que la formulación libere rasagilina en el estómago y permitiría que la formulación libere rasagilina rápidamente en las condiciones fisiológicas del intestino.

45 En la publicación de la solicitud internacional PCT N.º: WO 2006/014973, se dieron a conocer formulaciones farmacéuticas de mesilato de rasagilina de liberación retardada. 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), conocida como Eudragit® L-30 D-55. Como es evidente en el documento WO 2006/014973, estas formulaciones eran, de hecho, formulaciones de liberación retardada, como se muestra por su perfiles de disolución y por los datos in vivo, sin embargo, su perfil farmacocinético, en cuanto a la $C_{m\acute{a}x}$ media no se correspondía con el perfil farmacocinético de las
50 formulaciones de mesitato de rasagilina de liberación inmediata.

La dispersión al 30 % de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1), conocida como Eudragit® L-30 D-55, usada en la publicación mencionada anteriormente WO 2006/014973, cuando se aplica como una dispersión acuosa sobre comprimidos o bien sobre esferas evita la disolución de la composición recubierta a un pH ácido bajo.

55 La estructura de este polímero es la siguiente:



La proporción de los grupos de carboxilo libres con respecto a los grupos de éster es aproximadamente de 1:1. El peso molecular promedio es aproximadamente de 250.000.

- 5 Cuando se usa este excipiente en una dispersión acuosa o en una solución orgánica y se forma en un recubrimiento de película de una formulación farmacéutica, se pretende que se disuelva a un pH de aproximadamente 5,5. (Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms; segunda edición, revisada y ampliada. Ed. James W. McGinity, 1997.) Sin querer comprometerse con ninguna teoría, es posible que estas formulaciones de la técnica anterior comiencen a disolverse a un pH menor en el estómago, quizás en presencia de alimentos lo que puede
- 10 aumentar el pH en el estómago y continúen disolviéndose durante un periodo de tiempo prolongado, en el duodeno y en 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.

En general, el procedimiento de liberación abarca tres etapas principales:

- 15 1. Transporte a la zona en la que el pH es suficientemente alto como para iniciar la liberación a partir de la forma de dosificación;
2. Disolución del recubrimiento; y
3. Disgregación y liberación del fármaco desde el núcleo.

Para compuestos altamente solubles, la tercera etapa es la más crucial. En cambio, para gránulos con recubrimiento entérico para los que el vaciado se produce gradualmente, no todo de una vez, la primera etapa tiene una influencia principal sobre el perfil FC. Como los gránulos se vacían en tiempos diferentes, también alcanzan la segunda etapa en diferentes puntos de tiempo. Por lo tanto, el perfil FC es una superposición de múltiples perfiles FC "mini".

Se pretende que las composiciones de liberación retardada de la presente invención resistan las condiciones de pH de 6,0 y se pretende que liberen el ingrediente activo solamente por encima de ese pH. Se escogió este pH

25 específico para intentar minimizar cualquier posible disolución de las composiciones farmacéuticas de la invención en el estómago en un estado alimentado y para permitir la disolución rápida de las composiciones farmacéuticas de la invención después del estómago en el duodeno y/o en el yeyuno. La capacidad de una formulación farmacéutica para entrar en el duodeno antes de liberar rasagilina y liberar posteriormente la rasagilina rápidamente después del estómago proporciona un perfil farmacocinético y específicamente una $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-t}, similar al de la formulación de liberación inmediata conocida.

30

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

35

Además, la presente invención proporciona una solución al problema de la inhibición de MAO periférica proporcionando formas de dosificación farmacéuticas que comprenden rasagilina que están adaptadas para inhibir la liberación o la absorción de rasagilina en el estómago (es decir, para retrasar la liberación de rasagilina hasta que al

40 menos una porción de la forma de dosificación haya atravesado el estómago). Esto evita o minimiza la absorción de rasagilina en el estómago, evitando o minimizando así el potencial efecto queso.

La forma de dosificación farmacéutica puede comprender un excipiente resistente a ácido que evita que la forma de dosificación o partes de la misma estén en contacto con el medio ácido del estómago. El excipiente resistente a ácido puede cubrir la rasagilina en forma de un comprimido, cápsula, cápsula de gelatina dura o blanda con recubrimiento entérico. Recubrimiento entérico, en el contexto de la presente invención, es un recubrimiento que

45 evita la disolución de un ingrediente activo en el estómago. Esto se determina midiendo la disolución de la forma de dosificación farmacéutica en solución ácida, como se define por procedimientos de USP. Incluso en formas de

dosificación farmacéuticas, algunas de las formas de dosificación se pueden disolver en el estómago; sin embargo, la forma de dosificación todavía se puede considerar entérica de acuerdo con las normas de USP.

En todos sus aspectos, la presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas útiles para tratar un estado seleccionado del grupo que consiste en: enfermedad de Parkinson (EP), isquemia cerebral, apoplejía, lesión por traumatismo craneal, lesión por traumatismo de la médula espinal, neurotraumatismo, enfermedad neurodegenerativa, lesión neurotóxica, daño nervioso, demencia, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil, depresión, trastornos de memoria, síndrome de hiperactividad, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, enfermedad afectiva, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de las piernas inquietas (RSL), pérdida de audición, atrofia de múltiples sistemas (MSA), glaucoma, enfermedad de Parkinson modificada y parálisis supranuclear progresiva (PSP), pero con un riesgo reducido de inhibición de MAO periférica que está asociado normalmente con la administración de rasagilina con formas de dosificación oral conocidas.

Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formulas formas de dosificación oral de la presente invención se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N.º: 6.126.968 de Peskin y cols., publicada el 3 de octubre de 2000. Las técnicas y composiciones para fabricar formas de dosificación útiles en la presente invención se describen, por ejemplo, en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceuticals, capítulos 9 y 10 (Banker y Rhodes, Editores, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 15 (Lieberman y cols., 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 Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Las formas de dosificación farmacéuticas se pueden preparar como medicamentos para administrarse por vía oral, parenteral, rectal o transdérmica. Las formas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, píldoras comprimidas o recubiertas, grageas, sobres, cápsulas de gelatina dura o blanda, comprimidos sublinguales, jarabes y suspensiones; para la administración parenteral la invención proporciona ampollas o viales que incluyen una solución o emulsión acuosa o no acuosa; para la administración rectal la invención proporciona supositorios con vehículos hidrófilos o hidrófobos; para la aplicación tópica como pomadas; y para la administración transdérmica la invención proporciona sistemas de administración adecuados como se conoce en la técnica.

Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo, agentes fundentes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, antioxidantes, agente de tamponación, agentes quelantes, cargas y plastificantes adecuados. Por ejemplo, para la administración oral en forma unitaria de dosificación de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como gelatina, agar, almidón, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los antioxidantes incluyen ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido gálico y sus sales y ésteres, hidroxianisol butilado, ácido edético. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón y similares, los plastificantes adecuados incluyen triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol y similares.

Un tipo de formas de dosificación oral de la presente invención se refiere a formulaciones de liberación retardada. Tales formulaciones pueden comprender un excipiente resistente a ácido que evite que la forma de dosificación o partes de la misma estén en contacto con el medio ácido del estómago. El excipiente resistente a ácido puede cubrir la rasagilina en forma de un comprimido, cápsula o cápsula de gelatina con recubrimiento entérico. Recubrimiento entérico, en el contexto de la presente invención, es un recubrimiento que evita la disolución de un ingrediente activo en el estómago. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular tales formulaciones de liberación retardada se describen, por ejemplo, en la publicación de la solicitud internacional N.º: WO 06/014973, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otro tipo de formas de dosificación oral de la presente invención se refiere a formulaciones de desintegración rápida que proporcionan un medio para evitar la absorción de rasagilina en el estómago y para eliminar la necesidad de comprimidos tragables, por absorción de rasagilina en el cuerpo antes de alcanzar el estómago. Tal absorción de rasagilina se puede llevar a cabo por contacto con las membranas mucosales bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. Para llevar a cabo esto, las formulaciones de desintegración rápida se diseñaron para dispersarse rápidamente en la boca permitiendo el contacto máximo de rasagilina con las membranas mucosales bucal,

sublingual, faríngea y/o esofágica. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular tales formulaciones de desintegración rápida se describen, por ejemplo, en la publicación de la solicitud internacional N.º: WO 03/051338, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

- 5 Otras composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen parches transdérmicos. Los parches transdérmicos son parches adhesivos medicinales colocados sobre la piel para administrar una dosis de liberación continua a través de la piel y en el torrente circulatorio. Se puede administrar una amplia variedad de productos farmacéuticos a través de parches transdérmicos. Algunos productos farmacéuticos se deben combinar con otras sustancias, por ejemplo, alcohol, para incrementar su capacidad de penetración en 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 desde el depósito) y un soporte para proteger el parche del medio exterior. Los dos tipos más comunes de parches transdérmicos son los tipos matriciales y de depósito. (Wikipedia; y Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, 2000)
- 10
- 15 En los parches de tipo de depósito, se combina un fármaco con un líquido inerte, no volátil, tal como aceite mineral, mientras que en los parches de tipo matricial se dispersa un fármaco en una matriz polimérica lipófila o hidrófila tal como o polímeros acrílicos o vinílicos. Los polímeros adhesivos, tales como poliisobutileno, se usan para mantener el parche en su sitio sobre la piel. (Stanley Scheindlin, (2004) "Transdermal Drug Delivery: PAST, PRESENT, FUTURE," Molecular Interventions, 4: 308-312)
- 20 La principal limitación de la administración transdérmica de fármaco es la propiedad de barrera intrínseca de la piel. A menudo se añaden potenciadores de la penetración a formulaciones transdérmicas de fármaco para alterar la superficie cutánea y provocar una rápida administración del fármaco. Los potenciadores de penetración típicos incluyen alcoholes de alto punto de ebullición, dioles, ésteres de ácidos grasos, ácido oleico y disolventes basados en glicéridos y comúnmente se añaden a una concentración de un uno a un 20 % (p/p). (Melinda Hopp, "Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products", Drug Delivery)
- 25

El aparato de tipo cesta usado en esta invención es el aparato 1 descrito en la farmacopea de los Estados Unidos, 29ª edición (2006), capítulo 711. El aparato está construido como sigue:

- El ensamblaje consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio u otro material transparente, inerte; un motor; una barra impulsora metálica; y una cesta cilíndrica. El recipiente está sumergido parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente o colocado en una camisa de calefacción. El baño de agua o la camisa de calefacción permite mantener la temperatura dentro del recipiente a $37 \pm 0,5$ durante la prueba y mantener el fluido del baño en movimiento suave, constante. Ninguna parte del ensamblaje, incluyendo el medio en el que se coloca el ensamblaje, contribuye a un movimiento, agitación o vibración significativa más allá del debido al elemento de agitación que rota suavemente. Es preferible un aparato que permita la observación del espécimen y del elemento de agitación durante la prueba. El recipiente es cilíndrico, con un fondo hemisférico 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 es de 145 mm a 155 mm. Sus lados están rebordeados en la parte superior. Se puede usar una cubierta ajustada para retardar la evaporación. La barra está posicionada de modo que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto con respecto al eje vertical del recipiente y rota suavemente y sin inestabilidad significativa. Se usa un dispositivo regulador de velocidad que permite que se pueda seleccionar la velocidad de rotación de la barra y que se pueda mantener a la velocidad especificada en la monografía individual, dentro de un ± 4 %. Los componentes de la barra y de la cesta del elemento de agitación están fabricados de acero inoxidable tipo 316 o equivalente.
- 30
- 35
- 40
- 45

A menos que se establezca de otro modo en la monografía individual, se usa tela de malla 40. Se puede usar una cesta que tiene un recubrimiento de oro de 0,0001 pulgadas (2,5 μm) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una cesta seca al inicio de cada prueba. La distancia entre el fondo interior de los recipientes y la cesta se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.

- 50 Debido a la sensibilidad de la base de rasagilina a la radiación UV y a la luz en general, durante la preparación de las formulaciones descritas en los siguientes ejemplos, se recomienda realizar el procedimiento en un medio de radiación UV baja, preferentemente en un medio sin ninguna radiación UV.

- También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos dados a conocer en el presente documento. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.
- 55

Cabe señalar que cualquier notación de un carbono en estructuras en toda esta solicitud, cuando se usan sin otra notación, pretende representar todos los isótopos de carbono, tales como ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C . Además, cualquier

compuesto que contiene ^{13}C o ^{14}C puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos dados a conocer en el presente documento.

5 También cabe señalar que cualquier notación de un hidrógeno en estructuras en toda esta solicitud, cuando se usan sin otra notación, pretende representar todos los isótopos de hidrógeno, tales como ^1H , ^2H o ^3H . Además, cualquier compuesto que contiene ^2H o ^3H puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos dados a conocer en el presente documento.

10 Generalmente, los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos dados a conocer en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado.

La presente invención se entenderá mejor a partir de los detalles experimentales que siguen. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará fácilmente que los procedimientos específicos y los resultados debatidos son meramente ilustrativos de la invención, como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen después.

15 Detalles experimentales

Ejemplo 1. Comprimidos de liberación inmediata de rasagilina

Se prepararon comprimidos de liberación inmediata de rasagilina usando los ingredientes enumerados en la tabla 1. Tabla 1

Tabla 1

Componente	Función	Por comprimido (mg) (0,5 mg de base de rasagilina)	Por comprimido (mg) (1 mg de base de rasagilina)
Mesilato de rasagilina		0,78	1,56
Manitol	Carga	79,62	159,24
Aerosil	Agente de flujo	0,6	1,2
Almidón NF	Aglutinante	10,0	20,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	10,0	20,0
Talco	Lubricante	2,0	4,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0	4,0
Peso total del núcleo del comprimido		105	210

20 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 la mezcla adicionalmente. 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 cinco minutos en un tambor y se comprimó.

Ejemplo 2. Núcleos de comprimidos de base de rasagilina

Se realizó un intento de formular núcleos de comprimidos que tuvieran un perfil farmacocinético ($C_{\text{máx}}$ y AUC) semejante al de la formulación de liberación inmediata del ejemplo 1.

30 Se da a conocer un procedimiento para preparar base de rasagilina cristalina en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos N.º: 2008/0161408 (y que corresponde al documento WO 2008/076348). En particular, el documento describe un procedimiento para la fabricación de base de rasagilina cristalina que comprende: a) disolver una sal de R(+)-N-propargil-1-aminoindano en agua formando una solución; b) enfriar la solución hasta una temperatura de aproximadamente 0-15 °C; c) basificar la solución hasta un pH de aproximadamente 11 formando una suspensión; y d) obtener la base de rasagilina cristalina de la suspensión.

ES 2 389 889 T3

Se prepararon cinco formulaciones preliminares de base de rasagilina como API usando una técnica estándar de formación de comprimidos basada en la formulación de liberación inmediata de rasagilina del ejemplo 1. Se añadieron diferentes reactivos estabilizando el API dentro de la formulación.

Tabla 2: Composiciones de núcleos de comprimidos de base de rasagilina

Composición 1	Composición 2	Composición 3	Composición 4	Composición 5
Base de rasagilina				
Ácido cítrico	Ácido málico	Ácido succínico	Ácido málico	BHT
Manitol USP/EP				
Dióxido de silicio coloidal				
Almidón pregelatinizado				
Almidón NF/EP				
Ácido esteárico				
Talco	Talco	Talco	Talco	Talco

ES 2 389 889 T3

Se produjo cada composición en lotes a escala de laboratorio de ~500 comprimidos usando equipo de laboratorio con un lote no-BPF de API.

- 5 Se pusieron los resultados de estabilidad de las cinco formulaciones (mezclas finales) en estudios de estabilidad a corto plazo en condiciones aceleradas y de temperatura ambiente. Los resultados de estabilidad, el contenido de cada formulación y los resultados de disolución de los comprimidos que se han comprimido usando un punzón individual se presentan en las tablas a continuación.

Composición 1

Mg/Comp	Materias primas		Resultados de estabilidad del ensayo (%)			
			Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
0,82	Ácido cítrico		101,6 %	94,2 %	94,8 %	98,0 %
	Agua					
1,00	Base de rasagilina					
80,0	Manitol USP/EP					
0,3	Aerosil 200		Resultados de estabilidad - Nivel de impureza (%)			
10,0	Almidón NF/EP		Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
20,0	Almidón STA-RX 1500	Impureza total	< 0,04 (DL)	< 0,04 (DL)	< 0,1 (DL)	< 0,24 (DL)
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
116,42	Peso total					

ES 2 389 889 T3

Composición 2

Mg/Comp	Materias primas		Resultados de estabilidad del ensayo (%)			
			Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
0,7	Ácido maleico		82,3	84,6	79,8	80,8
	Agua					
1,00	Base de rasagilina					
80,0	Manitol USP/EP		Resultados de estabilidad - Nivel de impureza (%)			
0,3	Aerosil 200		Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
10,0	Almidón NF/EP	Impureza total	< 0,1 (QL)	0,1	0,4	0,8
20,0	Almidón STA-RX 1500					
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
116,3	Peso total					

ES 2 389 889 T3

Composición 3

Mg/Comp	Materias primas		Resultados de estabilidad del ensayo (%)			
			Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
0,7	Ácido succínico		102,9	99,4	100,6	101,9
	Agua					
1,00	Base de rasagilina		Resultados de estabilidad - Nivel de impureza (%)			
80,0	Manitol USP/EP		Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
0,3	Aerosil 200	Impureza total	0,4	0,4	0,6	1,2
10,0	Almidón NF/EP					
20,0	Almidón STA-RX 1500					
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
116,3	Peso total					

ES 2 389 889 T3

Composición 4

Mg/Comp	Materias primas		Resultados de estabilidad del ensayo (%)			
			Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
0,8	Ácido málico		103,4	101,5	101,5	102,2
	Agua					
1,00	Base de rasagilina					
80,0	Manitol USP/EP					
0,3	Aerosil 200		Resultados de estabilidad - Nivel de impureza (%)			
10,0	Almidón NF/EP		Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
20,0	Almidón STA-RX 1500	Impureza total	< 0,04 (DL)	< 0,04 (DL)	< 0,1 (QL)	< 0,2 (QL)
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
116,4	Peso total					

ES 2 389 889 T3

Composición 5

Mg/Comp	Materias primas		Resultados de estabilidad del ensayo (%)			
			Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
	Etanol 95 %		67,8	65,7	48,5	31,9
0,02	BHT					
1,00	Base de rasagilina		Resultados de estabilidad - Nivel de impureza (%)			
80,0	Manitol USP/EP		Tiempo 0	2 semanas 25 ° C	2 semanas 40 ° C	1 mes 40 ° C
0,3	Aerosil 200	Impureza total	< 0,1 (QL)	< 0,1 (QL)	2,9	5,7
10,0	Almidón NF/EP					
20,0	Almidón STA-RX 1500					
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
115,62	Peso total					

Resultados de disolución (% en HCl 0,1 N)

	5 min	10 min	15 min
Composición 1	85	99	100
Composición 2	49	82	90
Composición 3	62	98	103
Composición 4	59	100	107
Composición 5	70	70	70

Resultados de disolución (% en tampón fosfato pH 6,8)

	5 min	10 min	15 min
Composición 1	78	92	94
Composición 2	40	77	82
Composición 3	59	98	101
Composición 4	59	95	102
Composición 5	70	70	70

Discusión:

- 5 Las composiciones 1 y 4, que contienen los antioxidantes ácido cítrico y málico respectivamente, dieron los mejores resultados de estabilidad y un perfil de disolución satisfactorio. Por lo tanto, estos se escogieron para un futuro desarrollo.

Ejemplo 3. Preparación de comprimidos recubierto entérico de liberación retardada con ácido cítrico

En este ejemplo, se preparó un comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina que contiene ácido cítrico.

- 10 Se identificó que el citrato de rasagilina se formaba en el comprimido que se preparó como se describe en este ejemplo.

Ejemplo 3a - 1,0 mg de base de rasagilina, 117 mg de peso del comprimido de núcleo (Formulación I)

Tabla 3a: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
Comprimidos de núcleo		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	79,84
Dióxido de silicio coloidal	Agente de flujo	0,6
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Almidón, pregelatinizado (STA-RX® 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
Sub-recubrimiento		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
Suspensión de recubrimiento		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,250*
Talco USP extrafino	Lubricante	1,25
Citrato de trietilo	Plastificante	3,1
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		132,4

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

I. Mezclado en seco:

- 5 Se colocaron manitol, la mitad de la cantidad de aerosil, almidón pregelatinizado y almidón NF en un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se premezclaron durante 1 minuto mezclando a velocidad I del mezclador, seguido de 1 minuto mezclando a velocidad I del mezclador y de la cortadora I.

II. Granulación húmeda:

Se preparó una solución de ácido cítrico usando 320 g de ácido cítrico, en agua purificada en una proporción de peso de aproximadamente 1:10,6 a 1:6.

- 10 Se añadió base de rasagilina con agitación durante aproximadamente 15 minutos. Se continuó con la agitación hasta que se observó una solución transparente. Se añadió la solución a un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezcló el contenido durante aproximadamente 2 minutos a velocidad II del mezclador y de la cortadora II. Se añadió una cantidad adicional de agua al mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezcló la solución durante 2 minutos más a velocidad II del mezclador y de la cortadora II.
- 15 Se descargó el granulado húmedo en un carro de un secador de lecho fluidizado a velocidad I del mezclador.

III. Secado en lecho fluidizado:

Se secó el material de la etapa II en un secador de lecho fluidizado a una temperatura de aire de entrada de 45 °C (de 40 ° a 50 °C) y a una temperatura de aire de salida de un máximo de 37-38 °C.

IV. Molturación:

Se molieron el granulado seco y la cantidad residual de aerosil a través de un granulador oscilante con pantalla de 0,6 mm en un recipiente de almacenamiento.

Además, se pesó el granulado molido.

5 V. Mezclado final:

Se tamizaron el ácido esteárico y el talco a través de una pantalla de malla de 50 y se transfirieron al cubo cónico en Y.

1. Se mezcló la mezcla durante 5 minutos.
2. Se obtuvo el mezclado final y se determinó el rendimiento en porcentaje.

10 3. Se almacenó el mezclado final en un recipiente usando una bolsa de polietileno transparente interna y una bolsa de polietileno negra externa. Se colocaron dos almohadas de gel de sílice entre las dos bolsas de polietileno.

4. Se tomaron muestras para una prueba de uniformidad del mezclado.

VI. Compresión de comprimidos:

Se fijó una máquina de compresión de comprimidos (FETTE 1200) con los punzones designados a 6,0 mm.

15 La realización de pruebas de control en el procedimiento incluyó peso promedio, peso individual, grosor, dureza, friabilidad y desintegración.

Las especificaciones de control de procedimiento para comprimidos de base de rasagilina DR 1 mg son:

Parámetro	Mínimo	Diana	Máximo
Peso promedio (mg)	111	117	123
Peso individual (mg)	111	117	123
Espesor (mm)	3,3	3,6	3,9
Dureza (SCU)	7	9	11
Friabilidad (%)	-	-	1
Disgregación (minutos)	-	-	5

20 Se pesaron los comprimidos y se calculó el rendimiento en porcentaje.

VII. Sub-recubrimiento:

25 En primer lugar, se recubrieron núcleos de comprimidos con hipromelosa (Pharmacoat 606®) como un recubrimiento anterior, seguido de recubrimiento con copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo [1:1] (Eudragit® L-30D-55, dispersión al 30 % de Eudragit® L100-55) evitando cualquier posible interacción entre la base de rasagilina en el núcleo y el polímero Eudragit L.

1. Preparación de solución de Pharmacoat 606®:

Se preparó solución de hipromelosa USP usando hipromelosa, en agua purificada en una proporción en peso de aproximadamente 1:10.

2. Precaentamiento:

30 Se colocaron los núcleos de comprimidos en una vasija recubierta de recubridor (Ohara). Se calentaron los comprimidos a una temperatura de aire de entrada de 50 °C (de 45 ° a 55 °C) y temperatura de aire de salida de 45-50 °C.

3. Procedimiento de pulverización:

Se pulverizaron los núcleos de comprimidos con una solución de hipromelosa en la vasija recubierta de recubridor

Ohara. La temperatura de aire de entrada fue de 50 °C; la temperatura de aire de salida fue de 35 °C. Se fijó la velocidad de la vasija a 16 rpm (puede variar desde 14 hasta 18 rpm). La tasa de pulverización fue de 15-35 g/min. Se secaron los comprimidos durante 1 hora con una temperatura de aire de entrada de 45 °C (el intervalo de temperatura es 40 °C -50 °C).

5 VIII. Recubrimiento entérico:

1. Preparación de dispersión de recubrimiento entérico de Eudragit® L100-55:

Se mezcló citrato de trietilo con agua durante 15 minutos. Se añadió talco extrafino al citrato de trietilo y a la dispersión con agua en un Ultraturax durante 10 minutos. Se añadió una dispersión de Eudragit L100-55 al 30 % a la dispersión de citrato de trietilo/talco, se filtró y se agitó.

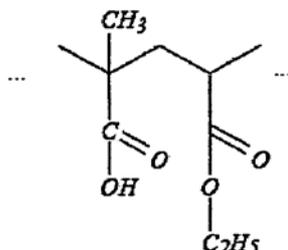
10 2. Pre calentamiento:

Se colocaron los núcleos pre-recubiertos en una vasija recubierta de recubridor Ohara. Se calentaron los comprimidos a una temperatura de aire de entrada de 50 °C (de 45 ° a 55 °C) y a temperatura de aire de salida de 45 °C (40-50 °C).

3. Procedimiento de pulverización:

15 Se pulverizaron los comprimidos con la dispersión en una vasija de recubridor Ohara. La temperatura de aire de entrada estaba en el intervalo de 40-50 °C, la temperatura de aire de salida estaba en el intervalo de 30-40 °C. Se fijó la velocidad de la vasija en 16 rpm en el intervalo de 14-18 rpm y la tasa de pulverización fue de 5-20 gr/min. Se secaron los comprimidos durante 2 horas. La temperatura de aire de entrada fue de 50 °C en 2002 a la velocidad de vasija mínima.

20 EUDRAGIT® L 100-55 contiene un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo. También se conoce como copolímero de ácido metacrílico, tipo C. La proporción de los grupos carboxilo libres con respecto a los grupos éster es aproximadamente de 1:1. El peso molecular promedio es aproximadamente de 250.000.



25

Ejemplo 3b - 1,0 mg de base de rasagilina, 76 mg de peso del comprimido de núcleo (Formulación III)

Se preparó esta formulación usando etapas similares tal como se describe en el ejemplo 3a.

Tabla 3b: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	45,0
Aerosil	Agente de flujo	0,4
Almidón NF	Aglutinante	5,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	1,5
Ácido esteárico	Lubricante	1,5
Peso total del núcleo del comprimido		76,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0*
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		86,2

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo

Ejemplo 3c - 0,5 mg de base de rasagilina, 117 mg de peso del comprimido de núcleo

Se preparó esta formulación usando etapas similares tal como se describe en el ejemplo 3a.

Tabla 3c: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido cítrico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	80,34
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		132,4

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 3d - 0,5 mg de base de rasagilina, 76 mg de peso del comprimido de núcleo

- 5 Se preparó esta formulación usando etapas similares tal como se describe en el ejemplo 3a.

Tabla 3d: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido cítrico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	45,5
Aerosil	Agente de flujo	0,4
Almidón NF	Aglutinante	5,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	1,5
Ácido esteárico	Lubricante	1,5
Peso total del núcleo del comprimido		76,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0*
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		86,2

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 4. Resultados de la disolución de comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 3a

- 5 Se sometieron a prueba los comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 3a para el perfil de disolución en distintos medios de acuerdo con procedimientos de USP. Los datos siguientes representan un promedio para 4 comprimidos.

El % de rasagilina liberada en los siguientes comprimidos es relativo a un estándar que es de 1 mg de rasagilina.

Núcleos de comprimidos:

ES 2 389 889 T3

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - HCl 0,1 N, 75 rpm, 37 °C

	10 min	20 min	30 min	45 min
1	101	102	102	103
2	105	106	105	106
3	104	105	105	105
4	106	106	107	107
% promedio	104	105	105	105

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - Tampón fosfato, 75 rpm, 37 °C

5

	10 min	20 min	30 min	45 min
1	98	99	99	99
2	100	101	101	102
3	99	100	100	101
4	96	96	97	97
% promedio	98	99	99	100
% de RSD	1,9	2,0	2,0	2,2

Comprimidos sub-recubiertos:

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - HCl 0,1 N, 75 rpm, 37 °C

	10 min	20 min	30 min	45 min
1	105	105	106	106
2	109	109	109	109
3	103	104	104	104
4	103	104	103	104
% promedio	105	105	105	106
% de RSD	2,5	2,3	2,3	2,3

10 Comprimidos recubiertos:

El perfil de disolución de los comprimidos recubiertos en HCl 0,1N era aceptable de acuerdo con la especificación de USP para artículos de liberación retardada (con recubrimiento entérico), 29ª edición, capítulo 724, mostrando menos de un 10 % de liberación después de 120 minutos.

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - Tampón fosfato, pH 5,8

	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
% promedio	0	0		0	0	0

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - Tampón fosfato, pH 6,4

	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
% promedio	0	35	93	96	96	96
% de RSD			2,2	1,3	1,3	1,2

5 Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - Tampón fosfato, pH 6,8

	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
% promedio	11	92	95	94	94	94
% de RSD		3,7	1,6	1,6	1,5	1,6

Discusión:

10 Los comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 3a no comienzan con la liberación de rasagilina a un pH inferior de 6,0. A un pH de 6,8, hay una liberación rápida de rasagilina y dentro de aproximadamente 20 minutos, se libera más de un 90 % de la rasagilina a partir de la formulación.

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

20 La razón para tratar de hacer corresponder la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-t} medios de la formulación de liberación inmediata conocida (es decir, una formulación de liberación retardada que es bioequivalente) es que se ha probado la eficacia de la formulación de liberación inmediata y es probable que la eficacia de la formulación esté relacionada con su $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC media. (Arch Neurol. 2002; 59: 1937-1943.)

25 Con el fin de lograr este objetivo, el desarrollo se ha dirigido hacia los comprimidos con recubrimiento entérico de liberación retardada que tienen un núcleo de desintegración rápida con un recubrimiento entérico que permite la liberación de la rasagilina en un intervalo muy específico de pH. Este intervalo de pH específico impediría que la formulación libere rasagilina en el estómago en un estado alimentado y permitiría que la formulación libere rasagilina rápidamente en las condiciones fisiológicas del intestino después del estómago.

30 Aunque los comprimidos del ejemplo 3a se recubrieron con un recubrimiento entérico que comprende copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, al igual que las composiciones en la publicación de solicitud de patente PCT WO 2006/014973, los comprimidos de acuerdo con el ejemplo 3a pudieron resistir un pH de 6,0 y superior, mientras que la composición del documento WO 2006/014973 no.

35 La diferencia en los perfiles de disolución surge del hecho de que la formulación de núcleo contenía una cantidad alta de disgregante y la película entérica que tiene una proporción menor de polímero con respecto a plastificante se usa en las composiciones de la invención. La proporción de polímero con respecto a plastificante de entre 10:1 y 2:1 y específicamente 5:1, permite perfiles de disolución in vitro potenciados.

El perfil de disolución de la formulación del ejemplo 3a permite que la composición tenga propiedades farmacocinéticas potenciadas, similares a las formulaciones de liberación inmediata comercializadas actualmente.

Ejemplo 5. Resultados de estabilidad de comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 3a

Se sometió a prueba la estabilidad de comprimidos con recubrimiento entérico usando formulaciones que contienen ácido cítrico, en diferentes condiciones de almacenamiento. Los resultados se resumen a continuación.

Resultados de estabilidad (Condiciones aceleradas):

- 5 El perfil de disolución de los comprimidos con recubrimiento entérico en HCl 0,1N era aceptable de acuerdo con la especificación de USP para artículos de liberación retardada (con recubrimiento entérico), 29ª edición, capítulo 724, mostrando menos de un 10 % de liberación después de 120 minutos.

La siguiente tabla muestra ese perfil de disolución para comprimidos con recubrimiento entérico después de diferentes períodos de almacenamiento.

- 10 Perfil de disolución de comprimidos recubiertos - Tampón fosfato, pH 6,8, 37 °C

Periodo de almacenamiento (meses)	Perfil de disolución después de diferentes períodos de almacenamiento (% de rasagilina liberada)					
	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
0	11	92	95	95	96	96
1	28	95	96	96	97	97
2	12	97	98	98	98	99
3	35	101	103	103	104	104

El % de rasagilina liberada en la tabla anterior es relativo a un estándar que es de 1 mg de rasagilina.

Las siguientes tablas muestran esos resultados analíticos para diferentes lotes de comprimidos con recubrimiento entérico en distintas condiciones de almacenamiento.

- 15 Comprimidos recubiertos - Lote 1

Condiciones		% de ensayo	Impurezas totales (%)
T=0		101,5	< DL
40° C, 75 HR	1 Mes	101,1	< DL
	2 Mes	105,4	0,3 %
	3 Mes	104,5	0,4 %
	4 Mes	100,9	0,4 %
25° C, 60 HR	1 Mes	104,7	< DL
	3 Mes	106,2	< DL

ES 2 389 889 T3

Comprimidos recubiertos - Lote 2

Condiciones		% de ensayo	Impurezas totales (%)
T=0		98,6	< DL
40° C, 75 HR	1 Mes	99,1	0,05 %
	2 Mes	96,3	0,1 %
	3 Mes	95,6	0,2 %
	4 Mes	96,6	0,3 %
30° C, 65 HR	1 Mes	99,8	< DL
	2 Mes	98,4	< DL
	3 Mes	96,5	< DL
25° C, 60 HR	1 Mes	98,4	< DL
	2 Mes	95,8	< DL
	3 Mes	96,2	< DL

Comprimidos recubiertos - Lote 3:

Condiciones		% de ensayo	Impurezas totales (%)
T=0		100,3	< DL
40° C, 75 RH	1 Mes	100,3	< DL
40° C, 75 HR	2 Mes	102,0	< DL
40° C, 75 HR	3 Mes		< 0,28
30° C, 65 HR	3 Mes		< 0,08
25° C, 60 HR	1 Mes	101,2	< DL
25° C, 60 HR	2 Mes	102,1	< DL
25° C, 60 HR	3 Mes		< 0,08

5 Impurezas de N-(2-cloroalil)-1(R)-aminoindano (2-Cl-AAI)

N.º de lote	Contenido en 2-Cl-AAI, %
1	LT 0,00004

2	LT 0,00004
---	------------

Ejemplo 6. Preparación de comprimidos con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina con ácido málico

Ejemplo 6a - 1 mg de base de rasagilina, 117 mg de peso del comprimido de núcleo

5 Tabla 6a: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido málico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	80,0
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX® 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,2
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		132,6

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

I. Mezclado en seco:

10 Se colocan manitol, la mitad de la cantidad de aerosil, almidón pregelatinizado y almidón NF en un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se premezclaron durante 1 minuto mezclando a velocidad I del mezclador, seguido de 1 minuto mezclando a velocidad II del mezclador y de la cortadora II.

II. Granulación húmeda:

Se preparó solución de ácido málico usando ácido málico en agua purificada en una proporción de aproximadamente 1:10,6 a 1:6.

Se añadió base de rasagilina con agitación durante aproximadamente 15 minutos. Se continuó con la agitación

hasta que se observó una solución transparente.

5 Se añadió la solución a un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos mezclando a una velocidad II del mezclador y II de la cortadora. Se añadió una cantidad adicional de agua al mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezcló la solución durante 2 minutos más a velocidad II del mezclador y II de la cortadora II.

Se descargó el granulado húmedo en un carro de un secador de lecho fluidizado a velocidad I del mezclador.

III. Secado en lecho fluidizado:

Se secó el material en un secador de lecho fluidizado a una temperatura de aire de entrada de 45 °C (de 40 ° a 50 °C) y una temperatura de aire de salida de un máximo de 37-38 °C.

10 IV. Molturación:

Se molió el granulado seco con la cantidad residual de aerosil a través de un granulador oscilante con pantalla de 0,6 mm en un recipiente de almacenamiento.

Se pesó el granulado molido.

V. Mezclado final:

15 1. Se tamizaron el ácido esteárico y el talco a través de una pantalla de malla de 50 y se transfirieron al cubo o cono en Y.

2. Se mezcló la mezcla durante 5 minutos.

3. Se almacenó el mezclado final en un recipiente usando una bolsa de polietileno transparente interna y una bolsa de polietileno negra externa. Se colocaron dos almohadas de gel de sílice entre las dos bolsas de polietileno.

20 4. Se tomaron muestras para una prueba de uniformidad del mezclado.

VI. Compresión de comprimidos:

Se fijó una máquina de compresión de comprimidos con los punzones designados a 6,0 mm. El diámetro de los punzones puede cambiar +/-10 %.

25 La realización de pruebas de control en el procedimiento incluye peso promedio, peso individual, grosor, dureza, friabilidad y desintegración.

Las especificaciones de control de procedimiento para núcleos de comprimidos de base de rasagilina DR 1 mg son:

Parámetro	Mínimo	Diana	Máximo
Peso promedio (mg)	111	117 (121 real)	123
Peso individual (mg)	111	117	123
Espesor (mm)	3,3	3,6 (3,7 real)	3,9
Dureza (SCU)	7	9 (10 real)	11
Friabilidad (%)	--	--	1,0
Disgregación (minutos)	--	--	5

Se pesan los núcleos de comprimidos y se calcula el rendimiento en porcentaje.

VII. Sub-recubrimiento:

5 En primer lugar, se recubrieron núcleos de comprimidos con hipromelosa (Pharmacoat 606) como un recubrimiento anterior, seguido de copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo [1:1] (Eudragit® L-30D-55, dispersión al 30 % de Eudragit® L100-55) evitando cualquier posible interacción entre la base de rasagilina en el núcleo y el polímero Eudragit L.

1. Preparación de solución de Pharmacoat 606:

Se preparó solución de Pharmacoat 606 (hipromelosa USP) usando Pharmacoat 606 en agua purificada en una proporción en peso de aproximadamente 1:10.

2. Precaentamiento:

10 Se colocan los núcleos de comprimidos en una vasija recubierta de recubridor Ohara, se calentaron los comprimidos a una temperatura de aire de entrada de 50 °C (de 45 ° a 55 °C) y una temperatura de aire de salida de 40 ° a 50 °C.

3. Procedimiento de pulverización:

15 Se pulverizaron los núcleos de comprimidos con solución en una vasija recubierta de recubridor Ohara. La temperatura de aire de entrada fue de 50 °C (en el intervalo de 40-50 °C), la temperatura de aire de salida estaba en el intervalo de 30-40 °C. Se fijó la velocidad de la vasija en 16 rpm en el intervalo de 14-18 rpm; la tasa de pulverización fue de 15-35 g/min. Se secaron los comprimidos durante 1 hora con temperatura de aire de entrada de 45 °C (en el 30 intervalo de 40-50 °C).

VIII. Recubrimiento entérico:

20 Se usó la formulación para comprimidos de producto farmacológico sub-recubierto con rasagilina para el recubrimiento entérico.

1. Preparación de dispersión de Eudragit® L100-55:

Se mezcló el citrato de trietilo con el agua durante 15 min. Se añadió el talco extrafino a la dispersión de citrato de trietilo y agua en un Ultraturax durante 10 minutos.

25 Se añadió Eudragit® L100-55 a la dispersión de citrato de trietilo/talco, se filtró y se agitó para la continuación del procedimiento.

2. Precaentamiento:

Se colocan los núcleos de comprimidos en una vasija recubierta de recubridor Ohara, se calentaron los comprimidos a una temperatura de aire de entrada de 50 °C (de 45 ° a 55 °C) y una temperatura de aire de salida de 45 ° (de 40 ° a 50 °C).

30 3. Procedimiento de pulverización:

35 Se pulverizaron los comprimidos con la dispersión en una vasija de recubridor Ohara. La temperatura de aire de entrada fue de 45 °C; la temperatura de aire de salida fue de 35 °C (en el intervalo de 30-40 °C). Se fijó la velocidad de la vasija en 16 rpm (en el intervalo de 14-18 rpm); y la tasa de pulverización fue de 5-20 g/min. Se secaron los comprimidos durante 2 horas; con temperatura de aire de entrada de 50 °C (en el intervalo de 45-50 °C), a velocidad de vasija mínima.

Ejemplo 6b - 1,0 mg de base de rasagilina, 76 mg de peso del comprimido de núcleo

Se preparó esta formulación usando etapas similares tal como se describe en el ejemplo 6a.

Tabla 6b: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido málico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	45,0
Aerosil	Agente de flujo	0,4
Almidón NF	Aglutinante	5,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	1,5
Ácido esteárico	Lubricante	1,5
Peso total del núcleo del comprimido		76,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0*
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		86,2

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 6c - 0,5 mg de base de rasagilina, 117 mg de peso del comprimido de núcleo

- 5 Se preparó esta formulación usando etapas similares tal como se describe en el ejemplo 6a.

Tabla 6c: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido málico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	80,34
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX® 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		132,4

Ejemplo 6d. Preparación de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de rasagilina de 0,5 mg

- 5 En este ejemplo, se prepararon 0,5 mg de un comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina que contenía ácido málico (76 mg de peso de comprimido de núcleo) usando etapas similares a las descritas en el ejemplo 6a.

Tabla 6d: Composición de comprimido con recubrimiento entérico de liberación retardada de base de rasagilina

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido málico	Antioxidante/estabilizador	1,6
Manitol	Carga	45,5
Aerosil	Agente de flujo	0,4
Almidón NF	Aglutinante	5,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	1,5
Ácido esteárico	Lubricante	1,5
Peso total del núcleo del comprimido		76,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L - 30D - -55	Agente de recubrimiento	4,0*
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8
Agua purificada	Agente de procesado	
Peso total del comprimido		86,2

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 7. Resultados de estabilidad de comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 6a

- 5 Se sometió a prueba la estabilidad de comprimidos con recubrimiento entérico usando formulaciones que contienen ácido cítrico, en diferentes condiciones de almacenamiento. Los resultados se resumen a continuación.

Resultados de estabilidad (condiciones aceleradas):

- 10 El perfil de disolución de los comprimidos con recubrimiento entérico en HCl 0,1N era aceptable de acuerdo con la especificación de USP para artículos de liberación retardada (con recubrimiento entérico), 29ª edición, capítulo 724, mostrando menos de un 10 % de liberación después de 120 minutos.

Las siguientes tablas muestran esos resultados analíticos para comprimidos en distintas condiciones de almacenamiento.

ES 2 389 889 T3

Núcleos de comprimidos:

Condiciones		% de ensayo	Impurezas totales (%)
T=0		101,2	<DL
40° C, 75 HR	1 Mes	101,1	0,1
	2 Mes	98,3	0,3
	3 Mes	93,3	0,5
	4 Mes	93,1	0,4
30°C, 65 HR	1 Mes	101,4	<DL
	3 Mes	101,9	<QL
	3 Mes	98,3	<QL
25° C, 60 HR	1 Mes	101,5	<DL
	2 Mes	102,0	<QL
	3 Mes	100,3	<QL

Comprimidos con recubrimiento entérico:

Condiciones		% de ensayo	Impurezas totales (%)
T=0		98,2	< QL
40° C, 75 HR	1 Mes	100,5	0,2
	2 Mes	96,4	0,3
	3 Mes	96,6	0,5
30°C, 65 HR	1 Mes	98,2	< QL
	2 Mes	100,2	< QL
	3 Mes	101,0	0,1
25° C, 60 HR	1 Mes	101,5	< QL
	2 Mes	96,7	< QL
	3 Mes	99,5	< QL

5 Impurezas de N-(2-cloroalil)-1(R)-aminoindano (2-Cl-AAI)

N.º de lote	Contenido en 2-Cl-AAI, %
1	< 0,00004

Ejemplo 8. Preparación de núcleos de comprimidos de base de rasagilina con ácido cítrico

Materia prima	mg/comprimido	Porcentaje
Parte I, solución de granulación		
Ácido cítrico	1,6	2,0
Base de rasagilina	1	1,25
Agua purificada	12,35	15,44
Parte II		
Manitol	48,5	60,63
Aerosil 200	0,18	0,22
Almidón NF/BP	6,1	7,62
Almidón pregelatinizado NF/Ph.Eur	20,0	25,0
Parte III		
Aerosil 200	0,18	0,22
Parte IV		
Ácido esteárico	1,22	1,52
Talco	1,22	1,52
Total	80,0	100

También se puede usar la composición anterior preparando comprimidos de base de rasagilina con ácido málico reemplazando el ácido cítrico con la misma cantidad de ácido málico.

- 5 Cantidades calculadas de excipientes externos de acuerdo con la cantidad real de granulado:

mg/comprimido	Materia prima	Porcentaje
	Parte III	
	Granulado	
0,18	Aerosil 200	0,22
	Parte IV:	
1,22	Ácido esteárico	1,52
1,22	Talco	1,52

I. Preparación de solución de granulación:

1. Pesarse el 80 % de la cantidad necesaria de agua purificada en el vaso.
2. Pesarse en el mismo vaso ácido cítrico.
- 10 3. Insertar un agitador en el vaso y comenzar a agitar hasta solubilidad completa aproximadamente 5-10 minutos.
4. Pesarse la base de rasagilina y añadirla en la solución de ácido cítrico obtenida.
5. Continuar con la agitación aproximadamente 30 minutos hasta solubilidad completa del API.

II. Preparación de la granulación:

1. Pesar manitol, Aerosil 200, almidón y almidón pregelatinizado y transferir todos los excipientes a Diosna P-6 (Diosna) y mezclar durante 1 minuto con el mezclador I (270 rpm).
2. Mezclar el excipiente durante 1 minuto adicional con el mezclador I (270 rpm) y la cortadora I (1500 rpm)
- 5 3. Añadir la solución de granulación en el Diosna P-6(Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador II (540 rpm) y la cortadora II (2200 rpm).
4. Aclarar el vaso después de la solución de granulación con 46,563 g de agua purificada y añadirlo en el Diosna P-6 Diosna).
5. Mezclar durante 2 minutos con el mezclador II (540 rpm) y la cortadora II (2200 rpm).
- 10 6. Transferir el granulado obtenido en el Glatt 1.1 (lecho fluidizado) secando a 37 °C con aire de entrada hasta L.O.D. NMT del 1,5 %.

Condiciones de secado:

Entrada: Min. - 35 °C; Objetivo - 50 °C; Max. - 55 °C

Salida: Temperatura del producto - 37 °C

Flujo: Min. - 25 °C; Objetivo - 60 °C; Max. - 1000 °C

15 III. Molturación:

Moler el granulado a través de un tamiz de 0,6 mm usando Frewitt.

IV. Mezclado final:

1. Pesar la cantidad obtenida de granulado.
2. Calcular las cantidades de Aerosil 200, ácido esteárico y talco, de acuerdo con el peso de granulación real.
- 20 3. Cribar Aerosil 200 a través de un tamiz de malla 50.
4. Pesar la cantidad necesaria de Aerosil 200 después de tamizar.
5. Transferir el granulado molido y Aerosil 200 después de tamizar en el cono en Y.
6. Mezclar durante 2 minutos.
7. Pesar el ácido esteárico y el talco
- 25 8. Cribar estos excipientes a través de un tamiz de malla 50.
9. Transferirlos al cono en Y.
10. Mezclar durante 5 minutos.

V. Compresión del comprimido:

Máquina: Sviac

- 30 Diámetro del punzón: 5,0 mm (se puede cambiar \pm 10 %)

Peso del comprimido - 80 mg \pm 5 %

Dureza: 3-7 kP

Friabilidad: No más del 1 %

Desintegración: No más de 5 minutos

35 **Ejemplo 9. Preparación de núcleos de comprimidos de base de rasagilina con ácido málico**

ES 2 389 889 T3

Materia prima	mg/comprimido	Porcentaje
Parte I, solución de granulación		
Ácido málico	1,6	3,72
Base de rasagilina	1	2,33
Parte II		
Manitol	25,8	60,0
Aerosil 200	0,1	0,24
Almidón NF/BP	3,0	6,98
Almidón pregelatinizado NF/Ph.Eur	10,0	23,26
Parte III		
Aerosil 200	0,1	0,23
Parte (IV):		
Ácido esteárico	0,7	1,63
Talco	0,7	1,63
Total	43,0	100

También se puede usar la composición anterior preparando comprimidos de base de rasagilina con ácido cítrico reemplazando el ácido málico con la misma cantidad de ácido cítrico.

5 I. Preparación de solución de granulación.

1. Pesar el 80 % de la cantidad necesaria de agua purificada en el vaso.
2. Pesar ácido málico y añadirlo en el mismo vaso.
3. Insertar un agitador en el vaso y comenzar a agitar hasta solubilidad completa aproximadamente 5-10 minutos.
4. Pesar la base de rasagilina y añadirla en la solución de ácido málico obtenida.

10 5. Continuar con la agitación aproximadamente 30 minutos hasta solubilidad completa del API.

II. Preparación de la granulación:

1. Pesar manitol, Aerosil 200, almidón y almidón pregelatinizado y transferir todos los excipientes a Diosna P-10 (Diosna) y mezclar durante 1 minuto con el mezclador en I.
2. Mezclar el excipiente durante 1 minuto adicional con el mezclador I y la cortadora I rpm.

15 3. Añadir la solución de granulación en el Diosna P-10 (Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador II y la cortadora II.

4. Añadir agua purificada adicional en el Diosna P-10 (Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador II y la cortadora II.

20 5. Transferir el granulado obtenido en el Glatt 5 (lecho fluidizado) secando a 37 °C con aire de entrada hasta L.O.D. NMT del 1,5 %.

Condiciones de secado:

Entrada: Min. - 35 °C; Objetivo - 50 °C; Max. - 55 °C

Salida: Temperatura del producto - 37 °C

III. Molturación:

Pesar y añadir Aerosil 200 al granulado y granulado molido a través de un tamiz de 0,6 mm usando Frewitt.

IV. Mezclado final:

- 5 1. Pesar el ácido esteárico y el talco.
2. Cribar los excipientes a través de un tamiz de malla 50.
3. Transferir el granulado molido y ácido esteárico y talco tamizados en el cono en Y.
4. Mezclar durante 5 minutos.

V. Compresión del comprimido:

- 10 Máquina: Sviac
 Diámetro del punzón: 4,0 mm (se puede cambiar ± 10 %)
 Peso del comprimido - 43 mg ± 5 %
 Dureza: 3-5 kP
 Friabilidad: No más del 1 %
- 15 Disgregación: No más de 5 minutos

Ejemplo 10. Preparación de núcleos de comprimidos de base de rasagilina con ambos ácidos cítrico y málico

Materia prima	mg/comprimido	Porcentaje
Parte I, solución de granulación		
Ácido cítrico	0,8	0,68
Ácido málico	0,8	0,68
Base de rasagilina	1,0	0,85
Parte II		
Manitol	79,8	68,2
Aerosil 200	0,3	0,26
Almidón NF/BP	10,0	8,55
Almidón pregelatinizado NF/Ph.Eur	20,0	17,09
Parte III		
Aerosil 200	0,3	0,26
Parte (IV):		
Ácido esteárico	2,0	1,71
Talco	2,0	1,71
Total	117,0	100

Cantidades calculadas de excipientes externos de acuerdo con la cantidad real de granulado

Materia prima	mg/comprimido	Porcentaje
Parte III		
Granulado		
Aerosil 200	0,3	0,26
Parte IV:		
Ácido esteárico	2,0	1,71
Talco	2,0	1,71

I. Preparación de solución de granulación 1

1. Pesarse el 80 % de la cantidad necesaria de agua purificada en el vaso.
- 5 2. Pesarse en el mismo vaso ácido cítrico.
3. Insertar un agitador en el vaso y comenzar a agitar hasta solubilidad completa aproximadamente 5-10 minutos.
4. Pesarse la base de rasagilina y añadirla en la solución de ácido cítrico obtenida.
5. Continuar con la agitación aproximadamente 30 minutos hasta solubilidad completa del API.

II. Preparación de solución de granulación 2.

- 10 1. Pesarse el 20 % de la cantidad necesaria de agua purificada en el vaso.
2. Añadirla en este vaso con la cantidad pesada de ácido málico.
3. Insertar un agitador en el vaso y comenzar a agitar hasta solubilidad completa aproximadamente 5-10 minutos.

III. Preparación de la granulación:

- 15 1. Pesarse manitol, Aerosil 200, almidón y almidón pregelatinizado y transferir todos los excipientes a Diosna P-6 (Diosna) y mezclar durante 1 minuto con el mezclador en I (270 rpm).
2. Mezclar el excipiente durante 1 minuto adicional con el mezclador en I (270 rpm) y la cortadora en I (1500 rpm)
3. Añadir la solución de granulación 1 en el Diosna P-6(Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II (540 rpm) y la cortadora en II (2200 rpm).
- 20 4. Aclarar el vaso después de la solución de granulación 1 con la solución de granulación 2 y añadirlo en el Diosna P-6 (Diosna).
5. Mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II (540 rpm) y la cortadora en II (2200 rpm).
6. Transferir el granulado obtenido en el Glatt 1.1 (lecho fluidizado) secando a 37 °C con aire de entrada hasta L.O.D. NMT del 1,5 %.

Condiciones de secado:

25 Entrada: Min. - 35 °C; Objetivo - 50 °C; Max. - 55 °C

Salida: Temperatura del producto - 37 °C

Flujo: Min. - 25 °C; Objetivo - 60 °C; Max. - 1000 °C

IV. Molturación:

Moler el granulado obtenido a través de un tamiz de 0,6 mm usando Frewitt.

30 V. Mezclado final:

1. Pesarse la cantidad obtenida de granulado.

2. Calcular las cantidades de Aerosil 200, ácido esteárico y talco, de acuerdo con el peso de granulación real.
3. Cribar Aerosil 200 a través de un tamiz de malla 50.
4. Pesar la cantidad necesaria de Aerosil 200 después de tamizar.
5. Transferir el granulado molido y Aerosil 200 después de tamizar en el cono en Y.
- 5 6. Mezclar durante 2 minutos.
7. Pesar el ácido esteárico y el talco.
8. Cribar estos excipientes a través de un tamiz de malla 50.
9. Transferirlos al cono en Y.
10. Mezclar durante 5 minutos.

10 VI. Compresión de comprimidos:

Máquina: Sviac

Diámetro del punzón: 6,0 mm (se puede cambiar $\pm 10\%$)

Peso del comprimido - 43 mg $\pm 5\%$

Dureza: 6-8 kP

- 15 Friabilidad: No más del 1 %

Disgregación: No más de 5 minutos

VII. Sub-recubrimiento:

mg/comprimido	Materia prima
4,8	Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)

- 20 Equipo: O'HARA, bomba peristáltica

1. Preparación de solución de sub-recubrimiento:

Se añadió Pharmacoat 606 (hipromelosa USP) en el vaso con 1510 g de agua purificada y se mezcló durante 30 minutos usando un agitador.

2. Pre calentamiento:

- 25 Se colocaron los comprimidos de núcleo en la vasija de 2,5 kg de recubridor O'HARA y se pre calentaron:

Temperatura de aire de entrada - 50 °C (de 45 ° a 55 °C)

Temperatura de aire de salida - 45 °C (de 40 ° a 50 °C)

Diferencia de presión - -50Pa

- 30 3. Procedimiento de pulverización (se continuó con el procedimiento hasta que se logró el peso del comprimido deseado): Se pulverizó la solución de sub-recubrimiento sobre los comprimidos de núcleo pre calentados en las siguientes condiciones:

Número de pistolas de pulverización - 1

Calibre de la boquilla -1 mm

Distancia lecho del comprimido/pistola de pulverización - 15 cm

- 35 Velocidad de vasija 10 rpm (8-12 rpm)

Temperatura de aire de entrada - 50 °C (de 45 ° a 55 °C)

Temperatura de aire de salida - 35 °C (de 30 ° a 40 °C)

Tasa de pulverización - 10-20 g/min

Diferencia de presión - -50Pa

5 Presión de aire de atomización - 30 Psi

Presión de aire patrón - 30 Psi

4. Procedimiento de secado:

Temperatura de aire de entrada - 45 °C (de 40 ° a 50 °C)

Temperatura de aire de salida - 40 °C-50 °C

10 Velocidad de vasija - 5 rpm de avance

Tiempo de secado - 60 min

Ejemplo 11. Formulaciones con recubrimiento entérico de base de rasagilina adicionales con ácido cítrico

Ejemplo 11a - 0,5 mg de base de rasagilina

15 Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 0,5 mg con variaciones en la cantidad de ácido cítrico y de otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil de disolución y farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) semejante al del ejemplo 1,

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>					
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8
Manitol	Carga	45,5	68,3	50,5	80,3
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,6	0,4	0,6
Almidón NF	Aglutinante	5,0	10,0	5,0	10,0
Almidón pregelatinizado (Almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0	15,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		76,0 (+/- 10 %)	105,0 (+/- 10 %)	6,0 (+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Sub-recubrimiento</u>					
Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de recubrimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	3,1 (+/- 10 %)
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	1,25 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

Ejemplo 11b - 1,0 mg de base de rasagilina

Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 1 mg con variaciones en la cantidad de ácido cítrico y de otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil de disolución y farmacocinético ($C_{\text{máx}}$ y AUC) semejante al del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>					
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8
Manitol	Carga	45,0	67,8	50,0	79,8
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,6	0,4	0,6
Almidón NF	Aglutinante	5,0	10,0	5,0	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0	15,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		76,0 (+/- 10 %)	105,0 (+/- 10 %)	76,0 (+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Sub-recubrimiento</u>					
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de recubrimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	3,1 (+/- 10 %)
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	1,25 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

Ejemplo 12. Formulaciones con recubrimiento entérico de base de rasagilina adicionales con ácido málico

Ejemplo 12a - 0,5 mg de base de rasagilina

- 5 Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 0,5 mg con variaciones en la cantidad de ácido málico y de otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil de disolución y farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) semejante al del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>					
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido málico	Antioxidante	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8
Manitol	Carga	45,5	68,3	50,5	80,3
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,6	0,4	0,6
Almidón NF	Aglutinante	5,0	10,0	5,0	10
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0	15,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	2	1,5	2
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2	1,5	2
Peso total del núcleo del comprimido		76,0 (+/- 10 %)	105,0 (+/- 10 %)	76,0 (+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Sub-recubrimiento</u>					
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de recubrimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	3,1 (+/- 10 %)
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	1,25 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

Ejemplo 12b - 1,0 mg de base de rasagilina

- 5 Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 1 mg con variaciones en la cantidad de ácido málico y de otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil de disolución y farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) semejante al del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>					
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido málico	Antioxidante	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8	1,6 o 0,8
Manitol	Carga	45,0	67,8	50,0	79,8
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,6	0,4	0,6
Almidón NF	Aglutinante	5,0	10,0	5,0	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0	15,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		76,0 (+/- 10 %)	105,0 (+/- 10 %)	76,0 (+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Sub-recubrimiento</u>					
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de recubrimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	3,1 (+/- 10 %)
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	1,25 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

Ejemplo 13. Formulaciones con recubrimiento entérico de base de rasagilina adicionales con ambos ácidos cítrico y málico

5 Ejemplo 13a - 0,5 mg de base de rasagilina

Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 0,5 mg con variaciones en la cantidad de ácido cítrico, de ácido málico y de otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil de disolución y farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) semejante al del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>					
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido málico	Antioxidante	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	1,6 o 0,8
Ácido cítrico	Antioxidante	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	1,6 o 0,8
Manitol	Carga	45,0	68,3	50,5	80,3
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,6	0,4	0,6
Almidón NF	Aglutinante	5,0	10,0	5,0	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0	15,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		76,0 (+/- 10 %)	105,0 (+/- 10 %)	76,0 (+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Sub-recubrimiento</u>					
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de recubrimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	3,1 (+/- 10 %)
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	1,25 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

Ejemplo 13b - 1,0 mg de base de rasagilina

- 5 Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 1 mg con variaciones en la cantidad de ácido cítrico, de ácido málico y de otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil de disolución y farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) semejante al del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>					
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido málico	Antioxidante	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	1,6 o 0,8
Ácido cítrico	Antioxidante	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	0,8 o 0,4	1,6 o 0,8
Manitol	Carga	45,0	67,8	50,0	79,8
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,6	0,4	0,6
Almidón NF	Aglutinante	5,0	10,0	5,0	10,0
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0	15,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		76,0 (+/- 10 %)	105,0 (+/- 10 %)	76,0 (+/- 10 %)	117,0 (+/- 10 %)
<u>Sub-recubrimiento</u>					
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)	3,5 (+/- 10 %)	4,8 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de recubrimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	4,0 (+/- 10 %)	6,25 (+/- 10 %)
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	1,9 (+/- 10 %)	3,1 (+/- 10 %)
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	0,8 (+/- 10 %)	1,25 (+/- 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

Ejemplo 14. Formulación con recubrimiento entérico de base de rasagilina recubierta con color con ácido cítrico

5 Ejemplo 14a - 0,5 mg de base de rasagilina

Este ejemplo describe una formulación de base de rasagilina de 0,5 mg que contiene ácido cítrico con un recubrimiento de color adicional

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	80,3
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Recubrimiento superior</u>		
OPADRY II OY-GM-28900 WHITE (N.º de cat. 415850005) O OPADRY II Y-30-18037 WHITE (N.º de cat. 415880719) O/Y Opadry fx 63f97546 silver	Agente de recubrimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 14b - 1,0 mg de base de rasagilina

- 5 Este ejemplo describe una formulación de base de rasagilina de 1 mg que contiene ácido cítrico con un recubrimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	79,6
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Recubrimiento superior</u>		
Opadry® II 31F20721 Blue O Opadry® II 34G24627 Pink O/Y Opadry® fx 63f97546 silver	Agente de recubrimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 14c - Base de rasagilina (Formulación III con recubrimiento de color)

- 5 Este ejemplo describe una formulación de base de rasagilina (formulación III) que contiene ácido cítrico con un recubrimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg) 0,5 mg de formulación de rasagilina	Por comprimido (mg) 1,0 mg de formulación de rasagilina
<u>Comprimidos de núcleo</u>			
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6	1,6
Manitol	Carga	45,5	45,0
Aerosil	Agente de flujo	0,4	0,4
Almidón NF	Aglutinante	5	5
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0	20,0
Talco	Lubricante	1,5	1,5
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	1,5
Peso total del núcleo del comprimido		76	76
<u>Sub-recubrimiento</u>			
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	3,5	3,5
<u>Suspensión de recubrimiento</u>			
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	4	4
Talco USP extrafino	Lubricante	1,9	1,9
Citrato de trietilo NF	Plastificante	0,8	0,8
<u>Recubrimiento superior</u>			
Opadry®	Agente de recubrimiento	2	2
Peso total del comprimido		88,2	88,2

Ejemplo 15. Formulación con recubrimiento entérico de base de rasagilina recubierta con color con ácido málico

5 Ejemplo 15a - 0,5 mg de base de rasagilina

Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 0,5 mg que contienen ácido málico con un recubrimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido málico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	80,3
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Recubrimiento superior</u>		
OPADRY II OY-GM-28900 WHITE (N.º de cat. 415850005) O		
OPADRY II Y-30-18037 WHITE (N.º de cat. 415880719) O/Y		
Opadry fx 63f97546 silver	Agente de recubrimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	

* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo.

Ejemplo 15b - 1,0 mg de base de rasagilina

- 5 Este ejemplo describe formulaciones de base de rasagilina de 1 mg que contienen ácido málico con un recubrimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos de núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido málico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	79,6
Aerosil	Agente de flujo	0,6
Almidón, pregelatinizado (almidón STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Almidón NF	Aglutinante	10,0
Talco	Lubricante	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	2,0
Peso total del núcleo del comprimido		117,0
<u>Sub-recubrimiento</u>		
Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP) Gránulos	Agente de recubrimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de recubrimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de recubrimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Recubrimiento superior</u>		
Opadry® II 31F20721 Blue O Opadry® II 34G24627 Pink O/Y Opadry® fx 63f97546 silver	Agente de recubrimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	

* Sustancia seca que queda en el núcleo.

Ejemplo 16. Extracción de base de rasagilina a partir de comprimido

- 5 Este ejemplo evaluó la cantidad de base de rasagilina libre en comprimidos de 1 mg de formulaciones con ácido cítrico.

Se supone que la rasagilina está presente en la formulación en forma de sal o como base libre.

La base de rasagilina es un compuesto no polar muy soluble en disolventes orgánicos no polares tales como hexano, tolueno y acetato de etilo. Por lo tanto, se pudo extraer base de rasagilina libre de la formulación sólida por estos disolventes.

10

Las sales de rasagilina no son solubles en disolventes no polares y la probabilidad de la extracción de citrato de rasagilina con hexano, tolueno, 1-octanol o acetato de etilo es muy baja.

5 Se sometieron a prueba los comprimidos de núcleo de base de rasagilina preparados usando las etapas descritas en el ejemplo 9. Cada comprimido contenía 1 mg de base de rasagilina. Se usaron comprimidos de placebo como referencias.

Se trituraron 17 comprimidos de núcleo, de 1 mg de base de rasagilina cada uno y se molieron en mortero hasta un polvo fino homogéneo.

10 Se mezcló cada polvo con 20 ml de disolvente orgánico y se agitó con agitador magnético durante 1 hora a temperatura ambiente en un recipiente de vidrio cerrado. Después, se sedimentó la mezcla sin agitación, se decantó el líquido transparente y se filtró una muestra del extracto resultante a través de un filtro de 0,2 µ.

Las muestras filtradas de los extractos se sometieron a análisis HPLC determinando la cantidad de rasagilina disuelta. Se usaron las muestras de los extractos de placebo como controles. La concentración calculada posible máxima de base de rasagilina en los extractos es de 0,85 mg/ml (17 mg en 20 ml de disolvente).

Los resultados se resumen en la tabla 5 a continuación.

15 Tabla 16. Extracciones de base de rasagilina de los comprimidos de núcleo con disolventes orgánicos

N.º de experimento	N.º de comprimidos	Peso de comprimidos, g	Disolvente	Concentración alcanzada de rasagilina en extracto, mg/ml
1	17	2,02	Tolueno	0,01
2	17	2,02	n-Hexano	0,01
3	17	2,02	DCM	0,01
4	17	2,03	1-Octanol	0,01
5	17	2,02	Acetato de etilo	0,02

Resumen de resultados

20 Los resultados experimentales en la tabla 16 muestran que los comprimidos de núcleo de la formulación "cítrica" de base de rasagilina pueden contener de un 1 a un 2 % de la base de rasagilina libre extraíble con disolventes no polares.

La cantidad de la base extraíble no depende del tipo de disolvente para disolvente no polar como n-hexano, tolueno, 1-octanol y diclorometano. Sin embargo, disolvente más polar tal como acetato de etilo extrajo más base de rasagilina de los comprimidos de núcleo.

Ejemplo 17. Estudio clínico basado en comprimidos de acuerdo con los ejemplos 3a y 3b

25 Este estudio evaluó la biodisponibilidad de dos diferentes formulaciones de comprimidos con recubrimiento entérico de 1 mg de base de rasagilina preparados de acuerdo con cada uno de los ejemplos 3a (Formulación I) y 3b (Formulación III) frente al producto de fármaco de rasagilina comercializado (Azilect® 1 mg) después de una administración de dosis única y evaluó el efecto del alimento sobre cada una de las formulaciones de prueba.

Este estudio también evaluó la seguridad y la tolerancia de cada tratamiento.

30 1. Diseño de estudio

Este estudio fue un protocolo en dos partes flexible, sometiendo a prueba cada parte determinando la biodisponibilidad de una formulación con recubrimiento entérico de 1 mg de base de rasagilina diferente (Formulación I o Formulación III) frente al producto de referencia (Azilect® 1 mg).

35 Cada parte fue un estudio abierto, de tres periodos, tres secuencias, cruzado comparativo, en 15 machos y hembras sanos (5 por secuencia).

Tratamiento A: Un comprimido con recubrimiento entérico de 1 mg de base de rasagilina (Formulación de prueba I o Formulación de prueba III) en el estado de ayuno.

Tratamiento B: Un comprimido Azilect® (rasagilina 1 mg de referencia como mesilato de rasagilina) en el estado de ayuno.

Tratamiento C: Un comprimido con recubrimiento entérico de 1 mg de base de rasagilina (Formulación de prueba I o Formulación de prueba III) seguido de una comida con alto contenido en grasas y calorías.

5 Se administraron los 3 tratamientos en 3 períodos de estudio, separándose cada uno de ellos por un intervalo de lavado de 14 días. Se administraron los sujetos de acuerdo con una de las tres secuencias que se les asignaron de al azar: A-B-C, B-C-A o C-A-B.

10 En cada periodo, se confinaron los sujetos durante dos pernoctaciones [al menos 10,5 horas antes de y hasta la administración de dosis]. Los sujetos volvieron para una recogida de muestra de sangre ambulatoria (36 horas) el día 2.

En la parte 1, los sujetos 1-15 recibieron la formulación de prueba I o la referencia, mientras que en la parte 2, los sujetos 16-30 recibieron la formulación de prueba III o la referencia. La decisión de proceder con cada parte del estudio se basó en la disponibilidad de la formulación de prueba.

15 Se evaluaron los AA, las constantes vitales, la exploración física y las pruebas de laboratorio clínico determinando la seguridad y se tomaron muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos regulares en todo el estudio para la medida de concentraciones de rasagilina y aminoindano en plasma.

2. Selección de sujetos

Se seleccionaron treinta (30) sujetos adultos sanos (~ 50 %/50 % machos y hembras) a partir de sujetos no hospitalizados que consistían en miembros de la comunidad en general.

20 3. Toma de muestras y análisis farmacocinético (FC)

Se extrajeron un total de 80 muestras (aproximadamente 400 ml) de cada sujeto con fines FC. La toma de muestras farmacocinéticas se produce en los siguientes puntos temporales:

a) Tratamiento A (prueba, ayuno):

25 Día 1 dentro de los 90 minutos antes de la dosis (hora 0) y después de la administración de la dosis en 0,5, 0,75, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,33, 2,67, 3, 3,33, 3,67, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 24 y 36 horas (22 muestras).

b) Tratamiento B (referencia, ayuno):

Día 1 dentro de los 90 minutos antes de la dosis (hora 0) y después de la administración de la dosis en 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24 y 36 horas (17 muestras).

c) Tratamiento C (prueba, alimentado):

30 Día 1 dentro de los 90 minutos antes de la dosis (hora 0) y después de la administración de la dosis en 1, 1,5, 2, 2,5, 4,5, 3, 3,33, 3,67, 4, 4,33, 4,67, 5, 5,33, 5,67, 6, 6,33, 6,67, 7, 7,33, 7,67, 8, 8,5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 36 horas (41 muestras).

35 Se extrajo sangre por venopunción directa o a través de una cánula intravenosa permanente. Siempre que se realizó esto último, se lavó la cánula con 1,5 ml de solución salina normal después de cada toma de muestra. Además, evitando la dilución de la muestra, se desechó 1 ml de sangre antes de la siguiente muestra (mientras la cánula estaba en su sitio). Por lo tanto, se recogieron hasta 5 ml de sangre en cada punto temporal. El volumen de sangre total tomado por sujeto para la toma de muestras farmacocinéticas fue aproximadamente de 400 ml durante un periodo 4 semanas.

40 Se recogieron muestras en recipientes al vacío K2-EDTA de volumen apropiado. Las etiquetas para todos los recipientes de recogida y almacenamiento de muestras biológicas contenían, como mínimo, número de protocolo, número de sub-estudio, número de sujeto, periodo de dosificación, día de dosificación, punto de tiempo FC. Inmediatamente después de la recogida de muestra, se mezclaron las muestras invirtiendo el tubo de recogida al menos 2-3 veces. Se enfriaron las muestras por un baño de hielo o enfriando el dispositivo hasta su procesado. Se produjo el procesado de sangre dentro de las 2 horas después de la recogida: se centrifugó la muestra
45 aproximadamente a 2000 g y a 4 °C (± 3 °C) durante aproximadamente 10 minutos, se transfirió el plasma a tubos de polipropileno duplicados apropiadamente etiquetados y se almacenó aproximadamente a -20 °C hasta su transferencia o envío al laboratorio bioanalítico. Se transfirió al menos 0,7 ml de plasma al primer tubo de polipropileno y se transfirió el plasma que queda al segundo tubo de polipropileno. Se registró el tiempo en el que las muestras se pusieron a -20 °C en la documentación del estudio.

50 Se registró el tiempo de toma de muestras real directamente en los datos de fuente o en CRF. Se documentaron los procedimientos de procesamiento de muestra en el registro FC.

Se midieron las concentraciones en plasma de rasagilina y aminoindano usando un procedimiento bioanalítico CL/EM/EM validado y de acuerdo con los procedimientos de funcionamiento estándar de laboratorio bioanalítico y las directrices de la FDA.

5 Se realizó de forma separada el análisis de los datos FC de cada sub-estudio, de acuerdo con la disponibilidad de datos bioanalíticos auditados. Se enumeraron las concentraciones de plasma individuales de rasagilina y aminoindano, se representaron gráficamente en su caso y se resumieron usando estadísticas descriptivas para cada uno de los tratamientos.

Se realizaron análisis farmacocinéticos con perfiles de concentración de rasagilina y aminoindano usando procedimientos no compartimentales apropiados.

10 Se calcularon los siguientes parámetros: $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, $t_{retardo}$, AUC_t , AUC_{∞} , $t_{1/2}$, CL/F, V/F, $\%AUC_{ext}$, coeficiente de regresión de la curva terminal. Se calcularon parámetros FC adicionales cuando se consideró necesario. Se enumeraron todos los parámetros FC y se resumieron usando estadísticas descriptivas.

15 Se realizó un análisis estadístico usando SAS para cada sub-estudio basado en la recepción de los datos. Para cada sub-estudio, se evaluaron la bioequivalencia entre las formulaciones de prueba y de referencia en el estado de ayuno y el efecto de la comida en la formulación de prueba solamente para rasagilina, de acuerdo con intervalos de confianza del 90 % (IC) de proporciones de medias geométricas para $C_{m\acute{a}x}$, AUC_t y AUC_{∞} . Se calcularon las proporciones y los IC usando ANCOVA sobre los datos transformados en log (procedimiento MIXED, SAS). La conclusión con respecto a la bioequivalencia se basó en la estimación del punto retrotransformado y en el IC. Se analizaron las $t_{m\acute{a}x}$ usando análisis no paramétricos (prueba de Wilcoxon).

20 4. Resultados

Las tablas 17a-17d a continuación resumen los resultados de prueba de este estudio.

Pruebas de bioequivalencia

25 Los resultados de la prueba mostraron que las formulaciones de liberación retardada sometidas a prueba (Formulación I y Formulación III) cumplieron los criterios para la bioequivalencia para la formulación de liberación inmediata conocida. Cada $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_t alcanzaron un intervalo de un 80-140 % dentro de un intervalo de confianza del 90 % entre la formulación sometida a prueba y la formulación de liberación inmediata de referencia.

Ensayo MAO:

Los resultados de la prueba que mostraron actividad de MAO-B para la formulación preparada de acuerdo con cada uno de los ejemplos 3a y 3b fueron comparables con la formulación de liberación inmediata de referencia.

30 Se usó el procedimiento estándar para la determinación enzimática de MAO: "determinación de monoaminoxidasa (MAO) por un procedimiento de extracción usando sustrato radiomarcado en diversos tejidos".

35 En resumen, se añadieron cincuenta (50) μ l de homogeneizado a 100 μ l de tampón fosfato 0,1 M (pH-7,4). Después de una preincubación de 20 minutos a 37 °C, se añadieron 50 μ l de clorhidrato de 14 C-feniletilamina (concentración final de 10 μ M) y se continuó la incubación durante los siguientes 20 minutos. Después se detuvo la reacción por adición de ácido cítrico 2 M.

Se extrajeron metabolitos radioactivos en tolueno/acetato de etilo (1:1 v/v), se añadió una solución de 2,5-difeniloxazol hasta una concentración final del 0,4 % y se estimó el contenido en metabolito por recuento de centelleo líquido.

La actividad del homogeneizado de cerebro de rata sirvió como estándar (control positivo) para el ensayo.

40 Se realizó la determinación de proteínas por el procedimiento Lowrey.

Seguridad y tolerabilidad

Los resultados de la prueba mostraron que la seguridad y la tolerabilidad para cada tratamiento fueron aceptables.

Tabla 17a. Parámetros FC en el estado de ayuno:

Estudio	Formulación	t1/2 (h)	t _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{inf} (ng h/ml)
Parte 1	AZILECT@	1,92 ± 1,19	0,50 ± 0,24	5,790 ± 2,731	4,281 ± 1,280
	Formulación I	2,25 ± 1,15	2,68 ± 0,80	5,078 ± 2,160	4,092 ± 1,187
Parte 2	AZILECT@	2,65 ± 3,31	0,50 ± 0,21	6,22 ± 2,585	4,960 ± 1,807
	Formulación III	2,12 ± 0,78	2,33 ± 0,80	5. 739 ± 1,406	5,073 ± 1,045

Tabla 17b. Bioequivalencia en el estado de ayuno:

Estudio	Formulación	Dosis única en ayuno	
		Estimación de punto	IC del 90 %
Parte 1	Formulación I	96	79 - 117
	AUC	88	58 - 133
Parte 2	Formulación III	105	106 - 117
	C _{máx}	99	75 - 130

Tabla 17c. Parámetros FC en el estado alimentado:

Estudio	Formulación	t _{1/2} (h)	t _{retardo} (h)	t _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{inf} (ng h/ml)
Parte 1	Formulación I- Ayunas	2,25 ± 1,15	1,19 ± 0,82	2,68 ± 0,80	5,078 ± 2,160	4,092 ± 1,187
	Formulación I- Alimentado	2,29 ± 1,28	11,14 ± 5,88	12,31 ± 6,53	3,696 ± 2,670	3,664 ± 1,940
Parte 2	Formulación III- Ayunas	2,12 ± 0,78	1,33 ± 0,61	2,33 ± 0,80	5,739 ± 1,406	5,073 ± 1,045
	Formulación III- Alimentado	2,90 ± 2,50	5,57 ± 1,98	6,12 ± 2,11	7,511 ± 3,448	4,995 ± 1,710

Tabla 17d. Bioequivalencia en el estado alimentado

Formulación	Dosis única alimentado	Estimación de punto	IC del 90 %
		Azilect®	AUC
	C _{máx}	49	29-50
Formulación I EC Base de rasagilina	AUC	82	68-100
	C _{máx}	58	38-87
Formulación III EC Base de rasagilina	AUC	95	79-113
	C _{máx}	121	90-164

Conclusiones:

Como se muestra en las tablas 17a-17d, la formulación III cumple los requisitos tanto en el estado de ayuno como en el alimentado. Los parámetros FC y la bioequivalencia de la formulación III son similares a aquellos de Azilect®.

Ejemplo 18. Preparación de citrato de rasagilina

5 Se preparó base de rasagilina cristalina sólida usada en este ejemplo en un procedimiento similar según se describe a continuación:

A) Preparación de aceite de base de rasagilina

10 Se suspendieron 100,0 g de tartrato de rasagilina en 458 ml de agua desionizada, se añadieron 229 ml de tolueno y se introdujeron 46 ml de solución de NaOH al 25 % en agitación. Se calentó la mezcla hasta 45 °C, se agitó a 45 °C durante 15 minutos y se sedimentó a esta temperatura.

Se separaron dos fases. Se desechó la fase acuosa inferior (pH=13-14), se lavó la fase toluénica superior con 140 ml de agua desionizada. Se sedimentó la emulsión resultante y se separaron dos fases. Se desechó la fase acuosa inferior (pH=9-10). Se evaporó la solución toluénica a vacío en un evaporador.

15 Después de completar la evaporación del disolvente se añadieron 60 ml de isopropanol al residuo y se continuó con la evaporación. Después de completar la evaporación se añadieron 50 ml de isopropanol y se destilaron en las mismas condiciones. Se obtuvo el residuo, aceite de base de R-PAI.

B) Cristalización de base de rasagilina

20 Se disolvió el aceite de base de rasagilina obtenido en la etapa A) anterior en 56 ml de isopropanol. Se enfrió la solución hasta 16 °C y se añadieron 147,5 ml de agua desionizada en porciones en 3 h con enfriamiento y agitación. Durante la adición de agua se observó de un desarrollo de precipitación y se sembró inmediatamente el lote con base de R-PAI cristalino.

Se enfrió la suspensión resultante hasta 2 °C, se agitó a esta temperatura durante toda una noche y se filtró. Se lavó el sólido con agua y se secó a temperatura ambiente a vacío. Se logró una base de R-PAI seco sólido, con un rendimiento del 96 % en relación a la base de aceite.

25 Este ejemplo describe la preparación y caracterización de la sal citrato de rasagilina. El citrato de rasagilina es una sustancia farmacéutica atractiva. Ya que el ácido cítrico es un compuesto tribásico, hay tres posibles formas de citrato de rasagilina: mono-, di- y tricitrato. Por lo tanto, el citrato de rasagilina descrito en el presente documento puede ser citrato de monorasagilina, citrato de dirasagilina o citrato de tri-rasagilina o una mezcla de los mismos.

30 Ya que la rasagilina es una base débil y los valores de pKa de ácido cítrico son 3,13, 4,76 y 6,40, se puede admitir que la unión de las moléculas 1a y 2a de base de rasagilina al citrato es mucho más probable que la unión de la molécula 3a de base de rasagilina.

Materiales de partida

Ácido cítrico - se usó ácido anhidro de grado USP para la preparación de las sales de citrato.

Base de rasagilina - Se preparó la base de rasagilina cristalina tal como se describió anteriormente en este ejemplo.

35 Ejemplo 18a - Preparación de citrato de rasagilina en etanol-acetona

40 Se disolvieron 3,02 g de ácido cítrico en 10 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. Se disolvieron 5,38 g de base de rasagilina en 15 ml de etanol absoluto. Se introdujo la solución de base de rasagilina en porciones en la solución de ácido cítrico en agitación. Se registró un efecto exotérmico significativo durante la adición, durante el que la temperatura de la solución se elevó desde 17 ° hasta 24 °C durante 10 minutos de adición. Se almacenó la solución transparente resultante en un congelador a -18 °C y no se observó precipitación.

Se añadieron 2,71 g de base de rasagilina adicionales a la solución transparente resultante anterior. Después de agitación prolongada a 20-23 °C se disolvió el sólido y se obtuvo una solución transparente viscosa. Se almacenó la solución transparente viscosa resultante durante toda una noche en congelador a -18 °C. No se observó ninguna precipitación de sólidos en la solución durante 20 horas en el congelador.

45 Se evaporó la solución a vacío en un evaporador rotatorio, se mantuvo el residuo resultante (11,2 g) de material semi-sólido similar a miel durante un fin de semana en congelador (-18 °C). No se observó ninguna cristalización de sólido.

Se mezcló el material semi-sólido con 40 ml de acetona con agitación, no se observó ninguna disolución del material semi-sólido durante la agitación prolongada.

Después, se añadió etanol absoluto (3 ml) a la mezcla en porciones con agitación. Se observó la disolución completa del material semisólido, se mantuvo la solución transparente resultante durante toda una noche en el congelador.

- 5 Se encontró un precipitado de material semi-sólido similar a miel de la solución de acetona-etanol en el fondo del matraz. Se decantó la solución y se secó el precipitado a vacío (20 mbar) durante 4 horas. Durante el secado se formó una espuma estable. Se conectó el matraz con la espuma a una bomba de alto vacío y se secó a 2-3 mbar durante toda una noche.

La espuma solidificó a alto vacío. Se desconectó el vacío y se rompió el material con una espátula. Se obtuvieron 6,1 g de polvo blanco.

10 **Análisis:**

Ensayo de base de rasagilina por HPLC - 60,8 %

Cristalinidad por XRD - Amorfo

Análisis térmico:

DSC - Pico a 179,7 °C (128 exo), TGA - LOD=1,2 % (25-100 °C), pérdida de peso cont. a T > 100 °C.

15 Ejemplo 18b - Sal monocitrato en agua-acetona (proporción molar 1:1)

Se disolvieron 3,02 g de ácido cítrico en 4 ml de agua desionizada. Se añadieron 2,69 g de base de rasagilina a la solución. Se observó un efecto exotérmico (la temperatura se elevó desde 22 hasta 25 °C) y se disolvió la mayoría del sólido. Después se calentó la mezcla hasta 42 ° y se observó la disolución completa del sólido. Se mantuvo la solución similar a jarabe viscosa transparente resultante en un frigorífico a +5 °C durante toda una noche. No se observó precipitación durante 15 horas.

- 20 Se mezcló la solución con 15 ml de acetona y se evaporó en un evaporador rotatorio a vacío. Se secó el residuo del material semi-sólido similar a miel (6,29 g) a vacío (20 mbar) a temperatura ambiente. Se formó una espuma (6,11 g) durante el secado y después, se secó adicionalmente a alto vacío (2-3 mbar).

- 25 Se solidificó la espuma a alto vacío. Se desconectó el vacío y se rompió el material con una espátula. Se obtuvieron 5,58 g de polvo blanco.

Análisis:

Ensayo de base de rasagilina por HPLC - 44,5 %

Cristalinidad por XRD - Amorfo

Análisis térmico:

- 30 DSC - Pico a 188,6 °C (61 exo), TGA - LOD=1,5 % (25-100 °C), pérdida de peso cont. a T > 100 °C.

Ejemplo 18c - Sal di-citrato en agua-acetona (proporción molar 2:1)

Se disolvieron 3,45 g de ácido cítrico en 5 ml de agua desionizada y se precalentó hasta 30 °C. Se añadieron 6,13 g de base de rasagilina a la solución. Se observó un efecto exotérmico (la temperatura se elevó desde 30 hasta 36 °C) y se disolvió el sólido. Se mantuvo la solución similar a jarabe viscosa transparente resultante en un frigorífico a +5 °C durante toda una noche. No se observó precipitación durante 15 horas.

- 35 Se mezcló la solución con 18 ml de acetona y se evaporó en un evaporador rotatorio a vacío. Se secó el residuo del material semi-sólido similar a miel (9,7 g) a vacío (20 mbar) a temperatura ambiente. Se formó una espuma durante el secado y después se secó adicionalmente a alto vacío (2-3 mbar).

- 40 Se solidificó la espuma a alto vacío. Se desconectó el vacío y se rompió el material con una espátula. Se obtuvieron 8,81 g de polvo blanco.

Análisis:

Ensayo de base de rasagilina por HPLC - 60,9 %

Cristalinidad por XRD - Amorfo

Análisis térmico:

- 45 DSC - Pico a 180,2 °C (141 exo), TGA - LOD=1,2 % (25-100 °C), pérdida de peso cont. a T > 100 °C.

Ejemplo 18d - Sal tri-citrato en agua-acetona (proporción molar 3:1)

5 Se disolvieron 3,46 g de ácido cítrico en 5 ml de agua desionizada. Se añadieron 9,19 g de base de rasagilina a la solución. Se observó un efecto exotérmico (la temperatura se elevó desde 22 hasta 27 °C) y se disolvió la mayoría del sólido. Después se calentó la mezcla hasta 46 °C, se añadieron 0,5 ml de agua y se observó la disolución completa del sólido. Se mantuvo la solución similar a jarabe viscosa resultante en un frigorífico a +5 °C durante toda una noche. No se observó precipitación durante 15 horas.

Se mezcló la solución con 18 ml de acetona y se evaporó en un evaporador rotatorio a vacío. Se secó el residuo del material semi-sólido similar a miel (13,20 g) a vacío (20 mbar) a temperatura ambiente. Se formó una espuma durante el secado (13,19 g) y después, se secó adicionalmente a alto vacío (2-3 mbar).

10 Se solidificó la espuma a alto vacío. Se desconectó el vacío y se rompió el material con una espátula. Se obtuvieron 12,80 g de polvo blanco.

Análisis:

Ensayo de base de rasagilina por HPLC - 70,6 %

Cristalinidad por XRD - Amorfo

15 Análisis térmico:

DSC - Pico a 181,8 °C (136 exo), TGA – LOD = 1,3 % (25-100 °C), pérdida de peso a T > 100 °C.

Discusión del ejemplo 18

20 Las observaciones experimentales muestran reacciones exotérmicas entre base de rasagilina y ácido cítrico en soluciones acuosas. El hecho de que la base de rasagilina con solubilidad acuosa de aproximadamente 2 mg/ml se disuelva en solución de reacción acuosa en más de un 10 % en peso demuestra la conversión completa o casi completa de la base en sal.

Al mismo tiempo se pudo extraer una fracción de la base a partir de la solución de la sal con disolvente orgánico no polar como tolueno.

25 La preparación de sales de mono-, di- y tricitrato de rasagilina se pueden calcular a partir de pesos moleculares de rasagilina (R-PAI), ácido cítrico y agua. Los resultados del cálculo se presentan en la tabla 18 a continuación. Los datos presentados en la tabla 18 también demuestran que el contenido en R-PAI en los citratos preparados en los ejemplos 18a-18d se ajusta a la composición de sales hidrato.

Tabla 18. Composición calculada de citratos de rasagilina

Sal	Composición	PM	Contenido en R-PAI en % en peso	Contenido en agua en % en peso
Monocitrato	$(RPAIH^+) CitH_2^-$	363,3	47,1	0
Dicitrato	$(RPAIH^+) _2CitH^-2$	534,5	64,0	0
Tricitrato	$(RPAIH^+) _3CitH^-3$	705,7	72,8	0
Monocitrato monohidrato	$(RPAIH^+) CitH_2^- H_2O$	381,3	44,9	4,7
Dicitrato monohidrato	$(RPAIH^+) _2CitH^-2 H_2O$	552,5	61,9	3,2
Tricitrato monohidrato	$(RPAIH^+) _3CitH^-3 H_2O$	723,7	70,9	2,5
Dicitrato dihidrato	$(RPAIH^+) _2CitH^-2 2H_2O$	570,5	60,0	3,1

R-PAIH⁺ - Catión de base de rasagilina (R-PAI) Catión

30 Citⁿ⁻ - Anión de citrato

Las sales de citrato de rasagilina preparadas en los ejemplos 18a-18d demuestran una solubilidad acuosa extremadamente alta. Las soluciones de sales de mono- di- y tricitrato preparadas en los ejemplos 18b, 18c y 18d tenían concentraciones de sólido disuelto de 59, 66 y 70 % en peso, respectivamente. Estas soluciones no

mostraron saturación y se encontró que eran estables a bajas temperaturas. No se observó precipitación durante 15 horas a +5 °C. Estos datos muestran una solubilidad extremadamente alta de las sales de citrato de rasagilina en agua. Se pudieron preparar soluciones con más del 70 % en peso de citrato de rasagilina. Las sales de citrato de rasagilina que tenían un 3-10 % en peso de contenido en agua aparecieron como semisólidos similares a jarabes o a miel.

La sal de rasagilina más soluble descrita previamente es la sal maleato monobásica de rasagilina, que tiene una solubilidad de no menos de 1000 mg/ml de agua, tal como se describe en la patente de los EE. UU. N.º: 6.630.514. Pero no se observó el fenómeno de solubilidad extremadamente alta mostrado por el citrato de rasagilina en ninguna sal de rasagilina previamente identificada.

Tal solubilidad extremadamente alta es una propiedad de valor práctico y permite la preparación de formulaciones líquidas y semisólidas altamente concentradas. La solución acuosa o alcohólica de citrato de rasagilina que contenía un 60-80 % de ingrediente farmacéutico activo (IFA) se pudo usar en la producción de parches transdérmicos, bandas sublinguales y otras formulaciones que se benefician de tal líquido o semi-sólido altamente concentrado. Tales soluciones altamente concentradas también son útiles optimizando la eficacia de los procedimientos de producción, por ejemplo para comprimidos.

Ejemplo 19. Preparación adicional de citrato de rasagilina

Se preparó base de rasagilina cristalina sólida usada en este ejemplo en un procedimiento similar al descrito a continuación:

A) Preparación de aceite de base de rasagilina

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

Se separaron dos fases. Se desechó la fase acuosa inferior (pH = 13-14), se lavó la fase toluénica superior con 140 ml de agua desionizada. Se sedimentó la emulsión resultante y se separaron dos fases. Se desechó la fase acuosa inferior (pH=9-10). Se evaporó la solución toluénica a vacío en evaporador.

Después de completar la evaporación del disolvente se añadieron 60 ml de isopropanol al residuo y se continuó con la evaporación. Después de la finalización de la evaporación, se añadieron 50 ml de isopropanol y se destilaron en las mismas condiciones. Se obtuvo el residuo, aceite de base de R-PAI.

B) Cristalización de base de rasagilina

Se disolvió el aceite de base de rasagilina obtenido en la etapa A) anterior en 56 ml de isopropanol. Se enfrió la solución hasta 16 °C y se añadieron 147,5 ml de agua desionizada en porciones en 3 h con enfriamiento y agitación. Durante la adición de agua se observó de un desarrollo de precipitación y se sembró inmediatamente el lote con base de R-PAI cristalina.

Se enfrió la suspensión resultante hasta 2 °C, se agitó a esta temperatura durante toda una noche y se filtró. Se lavó el sólido con agua y se secó a temperatura ambiente a vacío. Se logró una base de R-PAI seca sólida, con un rendimiento del 96 % con relación a la base de aceite.

Este ejemplo describe las preparaciones adicionales y la caracterización de la sal citrato de rasagilina.

Materiales de partida

Ácido cítrico - se usó ácido anhidro de grado USP para la preparación de las sales de citrato.

Base de rasagilina - en este estudio se usó base de rasagilina cristalina pura (DS) preparada tal como se describe en el ejemplo 18.

Ejemplo 19.1

Se disolvieron 3,84 g de ácido cítrico en 25 ml de agua y se añadieron 3,42 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó por TLC. Después de 30 minutos no se observaron trazas de R-PAI en TLC. Se extrajo la mezcla de reacción con 2 x 30 ml de tolueno después de una hora. Se evaporó el extracto toluénico combinado hasta sequedad. Rendimiento: 0,06 g (1,75 %) (R-PAI).

Se evaporó la fase acuosa a vacío hasta sequedad. Se obtuvo un producto semi-sólido similar a miel. Rendimiento: 7,53 g (103,7 %).

Ejemplo 19.2

Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 10 ml de agua y se añadieron 1,71 g de base de rasagilina a la solución. Se

agitó la mezcla durante 18 horas y después se retiró el disolvente por liofilización (1-0,3 mbar; -20 - +20 °C; 46 horas). Rendimiento: 3,69 g (101,65 %).

El producto fue espuma sólida pero después de varias horas se volvió un material similar a miel semi-sólido. De acuerdo con los datos de RMN, la sal se formó con 0,73 equivalentes de ácido.

5 Ejemplo 19.3

Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 15 ml de agua y se añadieron 3,42 g de base de rasagilina a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 22 horas. Se retiró el agua por liofilización (1-0,3 mbar; -20 - +20 °C; 46 horas).

10 Se obtuvo una espuma de forma cristalina, que después se volvió un material similar a miel semi-sólido en pocas horas. De acuerdo con los datos de RMN, la sal se formó con 0,48 equivalentes de ácido.

Ejemplo 19.4

15 Se disolvieron 3,84 g de ácido cítrico en 30ml de agua y se añadieron 6,84 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó durante 2 horas y después se extrajo la mezcla de reacción con 2 x 40 ml de tolueno. Se evaporó el extracto toluénico combinado hasta sequedad. Se añadieron 20 ml de IPA al residuo y se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad. Rendimiento: 1,5 g (22 %, R-PAI).

Se evaporó la fase acuosa hasta sequedad, dando como resultado un producto semi-sólido similar a miel. Rendimiento: 9,47 g (103,3 %).

RMN de ¹H - 0,65 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.5

20 Se disolvieron 3,84 g de ácido cítrico en 50 ml de agua y se añadieron 10,26 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

Se extrajo la mezcla de reacción con 2x50 ml de tolueno. Se evaporó el extracto toluénico combinado hasta sequedad a vacío. Se añadió IPA al residuo y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 3,92-4,13 g (R-PAI) (38,2-40,2 %).

25 Se evaporó la fase acuosa hasta sequedad, dando como resultado un producto semi-sólido similar a miel. Rendimiento: 10,54-9,73 g.

RMN de ¹H - 0,58 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.6

30 Se disolvieron 3,84 g de ácido cítrico en 50 ml de agua y se añadieron 10,26 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó durante 3 horas a 60 °C.

Se extrajo la mezcla de reacción con 2x50 ml de tolueno. Se evaporó el extracto toluénico combinado hasta sequedad a vacío. Se añadió IPA al residuo y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 3,92-4,13 g (R-PAI) (38,2-40,2 %).

35 Se evaporó la fase acuosa hasta sequedad, dando como resultado un producto semi-sólido similar a miel. Rendimiento: 10,54-9,73 g. RMN de ¹H - 0,58 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.7

Se disolvieron 3,84 g de ácido cítrico en 50 ml de agua y se añadieron 10,26 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó durante 42 horas a 25 °C.

40 Se extrajo la mezcla de reacción con 2 x 50 ml de tolueno. Se evaporó el extracto toluénico combinado hasta sequedad a vacío. Se añadió IPA al residuo y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 3,92-4,13 g (R-PAI) (38,2-40,2 %).

Se evaporó la fase acuosa hasta sequedad, dando como resultado un producto semi-sólido similar a miel.

Rendimiento: 10,54-9,73 g.

RMN de ¹H - 0,58 equivalentes de ácido formaron la sal.

45 Ejemplo 19.8

Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 25 ml de agua y se añadieron 5,13 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con 2 x 30 ml de tolueno y se evaporó el extracto toluénico hasta sequedad. Rendimiento: 2,19 g (R-PAI; 42,7 %).

5 Se secó la fase acuosa por liofilización. El producto fue espuma de forma cristalina que después se volvió un semi-sólido similar a miel.

RMN de ^1H - 0,55 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.9

10 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 25 ml de agua y se añadieron 5,13 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. Se eliminó por filtración el sólido, se lavó con 5 ml de agua y se secó con aire. Rendimiento: 0,31 g (6 %, R-PAI), P.F.: 39,3-41,0 °C.

Se liofilizó la fase acuosa. Se formó la espuma de forma cristalina que se llegó a ser un semisólido similar a miel en pocas horas.

RMN de ^1H - 0,35 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.10

15 Se disolvieron 1,6 g de ácido cítrico en 10 ml de agua y se añadió 1,0 g de base de rasagilina a la solución, que se agitaron a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente por liofilización. El producto fue una espuma de forma cristalina que se volvió un semisólido en pocas horas.

RMN de ^1H - 1,2 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.11

20 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 15 ml de IPA y se añadieron 1,71 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. No se detectó ningún R-PAI por TLC. Se retiró el disolvente a vacío. Rendimiento: 3,85 (106 %).

El producto semi-sólido similar a espuma se volvió similar a miel tras el contacto con la humedad del aire.

Ejemplo 19.12

25 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 15 ml de IPA y se añadieron 3,42 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se volvió transparente, lo que se monitorizó por TLC (hexano: EtOAc = 1:1). Se detectaron las trazas de R-PAI. Se retiró el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en 2 x 30 ml de tolueno. Se evaporó la fase toluénica combinado hasta sequedad. Rendimiento: 0,65 g (19 %; R-PAI).

30 Se disolvió el producto bruto en IPA y se evaporó la solución hasta sequedad, dando como resultado un producto similar a miel.

Ejemplo 19.13

35 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 15 ml de IPA y se añadieron 5,13g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción por TLC. Estaba presente R-PAI libre. Se retiró el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en 2x30 ml de tolueno. Se evaporó la fase toluénica combinado hasta sequedad. Rendimiento: 2,47 g (48 %; R-PAI).

Se disolvió el producto bruto en IPA y se evaporó la solución hasta sequedad. Se obtuvo un producto similar a miel.

Ejemplo 19.14

40 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 15 ml de metanol y se añadieron 1,71 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 3,77 g (103,86 %)

RMN de ^1H - 0,72 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.15

45 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 20 ml de metanol y se añadieron 3,42 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 5,48 g-103,6 %. Por TLC, se detectó R-PAI libre en el producto.

RMN de ^1H - 0,5 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.16

5 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 25 ml de metanol y se añadieron 5,13 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y después se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 7,32 g - 103,8 %. Por TLC, se detectó R-PAI libre en el producto.

RMN de ^1H - 0,33 equivalentes de ácido formaron la sal.

Ejemplo 19.17

Se agitaron 1,92 g de ácido cítrico en 20 ml de EtOAc y se añadieron 1,71 g de base de rasagilina a la solución, que se agitó durante 72 horas. Se monitorizó la reacción por TLC. Se detectó la base de rasagilina libre.

10 Se decantó la solución a partir de la mezcla de reacción. Se retiró el disolvente a vacío. Rendimiento: 1,32 g (77 %) R-PAI.

15 Se redisolvió el R-PAI aislado en 20 ml de acetato de etilo y se añadieron 10 ml de agua a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 22 horas. El R-PAI sin reaccionar permaneció en la fase de EtOAc de acuerdo con los datos de TLC. Se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad. Rendimiento: 0,13 g (7,6 %) R-PAI.

Ejemplo 19.18

Se agitaron 1,92 g de ácido cítrico en 20 ml de EtOAc y se añadieron 3,42 g de base de rasagilina. Se agitó la solución durante 72 horas adicionales. Se monitorizó la reacción por TLC. Se detectó la base de rasagilina libre.

20 Se decantó la solución a partir de la mezcla de reacción. Se retiró el disolvente a vacío. Rendimiento: 2,87 g (83,9 %, R-PAI).

Se redisolvió el R-PAI aislado en 20 ml de acetato de etilo y se añadieron 10 ml de agua a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 22 horas. El R-PAI sin reaccionar permaneció en la fase de EtOAc de acuerdo con los datos de TLC. Se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad. Rendimiento: 0,62 g (18 %-R-PAI).

25 Ejemplo 19.19

Se agitaron 1,92 g de ácido cítrico en 25 ml de EtOAc y se añadieron 5,13 g de base de rasagilina. Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas adicionales. Se monitorizó la reacción por TLC. Se detectó la base de rasagilina libre en todos los casos.

30 Se decantó la solución a partir de la mezcla de reacción. Se retiró el disolvente a vacío. Rendimiento: 4,49 g (87,5 %, R-PAI).

Se redisolvió el R-PAI aislado en 20 ml de acetato de etilo y se añadieron 10 ml de agua a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 22 horas. El R-PAI sin reaccionar permaneció en la fase de EtOAc de acuerdo con los datos de TLC. Se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad. Rendimiento: 1,76 g (34,3 % R-PAI).

35 Ejemplo 19.20

Se agitaron 1,92 g de ácido cítrico en 25 ml de tolueno y se añadieron 1,71 g de base de rasagilina a la mezcla. Se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante 24 horas. Se decantó la solución a partir de la mezcla de reacción. Se evaporó la fase toluénica hasta sequedad. Rendimiento: 1,58 g (92,4 %); (R-PAI por TLC).

40 Se redisolvió el R-PAI aislado en 10 ml de tolueno y se devolvió a la fase sólida. Se añadieron 20 ml a la mezcla heterogénea y se agitaron durante 3 horas. Se monitorizó la reacción por TLC. Se separaron las fases. Se evaporó la fase toluénica hasta sequedad. Rendimiento: 0,12 g (7 %). Se detectó R-PAI de acuerdo con los datos de TLC. Se evaporó la fase acuosa hasta sequedad.

Ejemplo 19.21

45 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 20 ml de acetona y se añadieron 1,71 g de base de rasagilina a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción por TLC. No se detectó nada de R-PAI.

Se decantó la solución a partir de la precipitación similar a miel. Rendimiento: 2,43 g (66,9 %).

Se evaporó la solución acetónica hasta sequedad. Se obtuvo el producto similar a miel. Rendimiento: 1,48 (40,7 %).

El rendimiento total fue de un 107,6 % (permaneció acetona en el producto).

Ejemplo 19.22

5 Se disolvieron 1,92 g de ácido cítrico en 20 ml de acetona y se añadieron 3,42 g de base de rasagilina a la mezcla, que se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se detectó R-PAI por TLC. Se decantó la solución acetónica a partir de la precipitación similar a miel. Rendimiento: 4,41 g (82,6 %), producto semi-sólido.

Se evaporó la fase acetónica hasta sequedad. Rendimientos: 1,34 g (25,1 %)

Tabla 19a. Resumen de resultados experimentales

Ejemplo	Disolvente	Proporciones de reactivos (mol)		R-PAI extraído (%) (*filtrado)	Equivalente de ácido cítrico en la sal por RMN	R-PAI por TLC	pH (después de la extracción de R-PAI)
		Ácido cítrico, mol	Base de rasagilina, mol				
19.11	IPA	1	1			-	
19.1	Agua	1	1	Extr. con tolueno 0,06 g - 1,75 %		-	
19.4	Agua	1	2	1,51 g (22 %)		+	
19.5	Agua	1	3	4,13 g (40,2 %)		+	
19.6	Agua a 60 °C	1	3	4,44 g (43,3 %)		+	
19.7	Agua 2 días	1	3	3,92 g (38,2 %)		+	
19.9	Agua	1	3	0,31 g (6 %)	0,35	+	
19.3	Agua	1	2		0,48	+	
19.13	IPA	1	3	2,47 g (48 %)	1,55	+	
19.12	IPA	1	2	0,65 g (19 %)	1,62	+	
19.10	Agua	1	0,7	Liofilizado	1,2	-	
19.8	Agua	1	3	Extr. 2,19 g (42,7 %)		+	
19.2	Agua	1	1	Liofilizado	0,73	-	
19.14	MeOH	1	1		0,72	-	3,53 (3,49)
19.15	MEOH	1	2		0,5	+	4,88 (4,46)
19.16	MeOH	1	3		0,33	+	6,09 (4,66)
19.20	Tolueno	1	1			+	
19.17	EtOAc	1	1		7,6	+	(3,41)
22.18	EtOAc	1	2		18	+	(4,43)
19.19	EtOAc	1	3		34,3	+	(4,90)
19.21	Acetona	1	1			-	
19.22	Acetona	1	2			+	

Discusión del ejemplo 19

La base de rasagilina forma fácilmente sales con ácido cítrico en casi todos los distintos tipos de disolventes, pero más rápidamente en agua y en alcoholes.

5 La sal citrato de monorasagilina se forma y es estable en la mayoría de los disolventes. Se puede extraer un pequeño porcentaje de rasagilina libre a partir de la solución acuosa de esta sal.

Los di- y tri-citratos no son tan estables en las soluciones acuosas y de otro tipo (alcohol, MEK, acetona). Se puede detectar base de rasagilina libre por TLC y se puede extraer con tolueno.

La separación de base de rasagilina libre de la solución acuosa de citratos de di- y tri-rasagilina dio como resultado el cambio de pH de la solución, tal como se muestra en la tabla 19a.

10 Todas las sales de citrato de rasagilina son sales higroscópicas y absorben rápidamente la humedad del aire. Los citratos de rasagilina forman más rápidamente solvatos fuertes con los disolventes en los que se produce la formación de la sal (hasta un 10 %).

Se puede secar la solución acuosa de citratos de rasagilina por liofilización.

15 El estudio de RMN de citrato de rasagilina en los ejemplos anteriores proporciona información sobre la composición (proporción) de las muestras y no sobre la proporción de la base libre y la base cargada (forma catiónica) con ácido cítrico.

Los resultados de este ejemplo también demuestran que la proporción de base de rasagilina:ácido cítrico usada se correlaciona con el contenido de la base de rasagilina "extraíble" y con la cantidad de ácido cítrico sin reaccionar hallado en la sal por RMN. Los resultados se resumen en la tabla 19b, a continuación.

20 Tabla 19b. Efecto de la composición de sal sobre el contenido de base de rasagilina extraíble

Sal	Proporción de base / ácido	Equivalente de ácido cítrico por RMN de ¹ H para sal preparada en:		Contenido en base extraíble (tolueno)
	mol:mol	Metanol	Agua	% sobre contenido de base total
Monocitrato	0,7:1,0	N.A.	N.A.	N.A.
Monocitrato	1,0:1,0	0,72	0,73	1,75 - 3,6
Dicitrato	2,0:1,0	0,50	0,48	22,0
Tricitrato	3,0:1,0	0,33	0,35	42,7

Los datos de la tabla 19b muestran que el exceso de ácido cítrico reduce drásticamente el contenido en base de rasagilina extraíble.

25 Se concluye que menor contenido de base de rasagilina extraíble (o mayor contenido de ácido cítrico) proporciona mayor estabilidad de rasagilina en la sal. Por lo tanto, la sal citrato de rasagilina más estable es la sal monocitrato y las composiciones más estables de citrato de rasagilina son composiciones que contienen menos de 1 mol de base de rasagilina por 1 mol de ácido cítrico.

Ejemplo 20. Evaluación de sales de citrato de rasagilina

30 Se expusieron tres muestras de citratos de rasagilina preparados en los ejemplos 18b, 18c y 18d a aire atmosférico en placas abiertas a temperatura ambiente. Se observaron y se registraron los cambios. Los resultados se presentan en la tabla 20a, a continuación:

Tabla 20a. Cambios en sales de citrato expuestas a la atmósfera a temperatura ambiente

	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c	Ejemplo 4d
Tipo de sal	Mono-	Di-	Tri-
Tiempo de exposición (h:min)			
0:00	Polvo	Polvo	Polvo
0:30		Polvo	Polvo
0:50 - 1:00	Agregados viscosos	Polvo	Agregados viscosos
1:50 - 2:00	Semi-sólido	Polvo	Agregados viscosos
5:00	Semi-sólido similar a miel	Polvo en grumos	Semi-sólido
6:00	Jarabe	Agregados viscosos	Semi-sólido
7:00	Jarabe	Agregados viscosos	Semi-sólido similar a miel
25:00	N.A.	Agregados viscosos + semi-sólido	N.A.

Discusión

- 5 Los resultados en la tabla 20a muestran que todas las tres sales dadas a conocer anteriormente son altamente higroscópicas cuando se exponen a la atmósfera a temperatura ambiente. Los resultados también muestran que no hay una diferencia significativa en higroscopicidad entre los citratos de mono-, di- y tri-rasagilina. Las tres sales aparecen como hidratos.
- 10 Los pacientes con enfermedad de Parkinson padecen trastornos de deglución que les impiden tragar comprimidos o cápsulas estándar. (Potulska A., "Swallowing disorders in Parkinson's disease", *Parkinsonism Relat. Disord.* (agosto 2003) vol. 9(6), páginas 349-53). Esta dificultad obstaculiza su tratamiento reduciendo el cumplimiento por parte del paciente. Los pacientes serán más propensos a cumplir con los regímenes de dosificación si no se requiere tragar comprimidos ni cápsulas.
- 15 Un medio evitando la absorción de rasagilina en el estómago y eliminando la necesidad de tragar comprimidos, es por la absorción de rasagilina en el cuerpo antes de alcanzar el estómago. Esta absorción de rasagilina y por tanto la resolución de ambos problemas, se puede llevar a cabo por contacto con las membranas mucosales bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. Llevando a cabo esto, las composiciones orales se pueden diseñar para dispersarse rápidamente en la boca permitiendo el contacto máximo de rasagilina con las membranas mucosales bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. La higroscopicidad altamente inesperada de las sales de citrato de rasagilina es particularmente adecuada para estas formulaciones orales.
- 20 Se almacenaron otras tres muestras de citratos de rasagilina preparadas en los ejemplos 18b, 18c y 18d en viales de vidrio transparente cerrados sellado con película de parafina en el frigorífico a 7 ± 2 °C. Se observaron y se registraron los cambios. Los resultados se presentan en la tabla 20b, a continuación:

Tabla 20b. Aparición de sales de citrato almacenadas en el frigorífico

	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c	Ejemplo 4d
Tipo de sal	Monobásica	Dibásica	Tribásica
Tiempo de almacenamiento, mes(es)	Apariencia		
0	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
3	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
6	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco

Discusión

5 Los resultados en tabla 20b muestran que las tres sales se pudieron almacenar durante mucho tiempo (más de 6 meses) en una condición de sellado a baja temperatura (~ 7 °C) sin ningún cambio de color ni apariencia a pesar de su alta higroscopicidad a temperatura ambiente. Este hallazgo fue sorprendente y puede ser el resultado del efecto de la temperatura sobre el punto higroscópico de los citratos de rasagilina.

10 Los resultados de la tabla 20b también muestran que las tres sales se pudieron manipular y procesar en condiciones controladas, tales como temperatura baja y humedad baja sin cambios en sus apariencias físicas, a pesar de su alta higroscopicidad.

Ejemplo 21. Caracterización de citrato de rasagilina - análisis XRD

Se sometieron a prueba muestras usando un difractor de polvo de rayos X Scintag modelo X'TRA, detector de estado sólido, tubo de Cu.

Parámetros de barrido

15 Intervalo: 2-40 grados dos-theta.

Modo de barrido: barrido continuo

Tamaño de etapa: 0,05 grados

Velocidad: 3 grados/min.

20 Soporte de muestra: un soporte de muestra de aluminio estándar redondo con placa de cuarzo de fondo cero redonda con cavidad de 25 (diámetro)*0,5 (prof.) mm.

Tabla 21. Posiciones de picos de XRD característicos de las diferentes muestras (± 0,2 grados dos-theta)

Forma	Forma amorfa	Forma amorfa	Forma amorfa	Forma amorfa
Muestra	1	2	3	4
Posiciones de picos	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable

Discusión:

25 Los resultados de la tabla 21 muestran que las muestras de citrato de rasagilina no muestran ningún pico característico en el análisis de XRD, lo que indica que los citratos de rasagilina preparados son de forma amorfa.

Ejemplo 22. Comparación de propiedades de citrato de rasagilina y otras sales

El citrato de rasagilina presenta propiedades que son diferentes de las propiedades de otras sales de citrato según se muestra en la tabla 22a y también son diferentes de las propiedades de otras sales de rasagilina según se muestra en la tabla 22c.

Tabla 22a - Resumen de citrato de distintas sustancias farmacéuticas

Sal citrato de sustancia farmacéutica	Polimorfismo	Referencias
5,8,14-Triazatetraciclohexdeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno	Cristalino	WO 02/092597
2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetol)piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo	Cristalino	WO 07/089191
2-(6-{2-[(2(2R)-2-Metil-1-pirrolidin-1-il]-etil)-2-naftalen-2-il]-2H-piridazin-3-ona	Cristalino	US 2005/0256127
4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-94-metilpiperazin-1-il]-benciliden]-tiomorfolin-3-ona	Cristalino	US 2003/0181444
4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[(4-(3-piridinil)-2-pirimidinil)amino]fenil]-benzamida	Cristalino	US 2008/0249104
2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico	Cristalino	US 2008/0275101
3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol)2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo	Cristalino	US 2005/0159434
Decitabina	Cristalino	US 2006/0069060

Como se muestra en la tabla 22a, a diferencia de las sales de citrato de otras sustancias farmacéuticas, las sales de citrato de rasagilina son amorfas. No se han detectado formas cristalinas de citrato de rasagilina.

5 Tabla 22b - Resumen de propiedades de base de rasagilina y ácido cítrico

	Higroscopicidad por KF	Solubilidad en agua (mg/ml)	Referencias
R-PAI sólido (base libre)	No higroscópico	Baja	US 2008/0161408
Ácido cítrico	Baja	1330	Base de datos "Pharmaceutical Excipients"

Tabla 22c - Resumen de propiedades de base de rasagilina y ácido cítrico

Base de R-PAI/sales de R-PAI	Higroscopicidad por KF	Solubilidad en agua (mg/ml)	Referencias
Cloruro	No higroscópico	238	US 5.457.133
Mesilato	No higroscópico	635	US 5.532.415
Tartrato	No higroscópico	33	US 5.532.415
Maleato	N.A.	>=1000	US 5.532.415
Sulfato	N.A.	485	US 5.532.415
Tosilato	N.A.	60 - 70	US 5.532.415
Fumarato	N.A.	95	US 5.532.415
Fosfato	N.A.	>=720	US 5.532.415
Esilato	N.A.	>=300	US 5.532.415
Acetato	N.A.	>=720	US 5.532.415
Tannato	<10 % (contenido relacionado de R-PAI)	bajo	US 7.547.806
Citrato	Altamente higroscópico	Extremadamente Alto (mayor que maleato de rasagilina)	
Edisilato	No higroscópico	342,5	WO 2008/019871
Oxalato	No higroscópico	19,7	WO 2008/019871

Los resultados de la tabla 22b y 22c muestran que, en comparación con base de rasagilina y otras sales de rasagilina, la sal citrato de rasagilina muestra la solubilidad en agua más alta y la higroscopicidad más alta.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene un citrato de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácidos.
- 5 2. Una forma de dosificación oral estable de la reivindicación 1, que es inferior a 150 mg en peso, en la que el núcleo consiste esencialmente en al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y citrato de rasagilina, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en el núcleo es al menos un antioxidante y al menos un disgregante, en la que el antioxidante es preferentemente ácido cítrico y el disgregante está preferentemente presente en el núcleo en una cantidad entre 0,5 % y 20 % en peso y en la que el disgregante es preferentemente almidón pregelatinizado.
- 10 3. La forma de dosificación oral estable de la reivindicación 2, en la que el contenido de citrato de rasagilina es 0,74 mg a 3,63 mg y que, además del citrato de rasagilina comprende manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón NF, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, talco, hipromelosa, copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico, talco extrafino y citrato de trietilo.
- 15 4. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido comprende copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) y un plastificante,
- en la que la proporción del copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) y el plastificante está preferentemente entre 10 a 1 y 2 a 1, más preferentemente aproximadamente 5 a 1,
- en la que el plastificante es citrato de trietilo,
- 20 en la que el recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido comprende adicionalmente talco,
- en la que el recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido está entre 3 % y 12 % en peso de la forma de dosificación, preferentemente aproximadamente 8 % en peso de la forma de dosificación, o en la que el recubrimiento farmacéuticamente aceptable resistente a ácido comprende dos capas de recubrimiento, preferentemente la interior de las dos capas de recubrimiento comprende hipromelosa.
- 25 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,
- que libera entre 80 y 100 % de rasagilina cuando se introduce en un aparato de cesta en 500 ml de medio acuoso tamponado a un pH de 6,8 a 37 °C a 75 revoluciones por minuto durante 20 minutos,
- que cuando es ingerida por un sujeto humano alcanza sustancialmente la misma inhibición de la MAO-B que la de la dosis correspondiente de rasagilina ingerida como formulación de liberación inmediata,
- 30 en la que la forma de dosificación cuando es ingerida por un sujeto humano proporciona un valor de AUC de rasagilina de 80 - 130 %, preferentemente 80 - 125 %, del de la cantidad correspondiente a la rasagilina ingerida como formulación de liberación inmediata,
- en la que la forma de dosificación cuando es ingerida por un sujeto humano en un estado alimentado proporciona un valor de AUC de rasagilina que es superior que el de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como formulación de liberación inmediata,
- 35 en la que la forma de dosificación cuando es ingerida por un sujeto humano proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de rasagilina 80 - 145 %, preferentemente 80 - 125 %, de la de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como formulación de liberación inmediata, o
- en la que la forma de dosificación cuando es ingerida por un sujeto humano en un estado alimentado proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de rasagilina que es superior que la de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida como formulación de liberación inmediata.
- 40 6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que el núcleo está en forma de un comprimido, en la que el contenido de rasagilina es 1,0 mg y el comprimido comprende 45,0 mg de manitol, 0,4 mg de aerosil, 5,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 1,5 mg de ácido esteárico, 1,5 mg de talco,
- 45 3,5 mg de hipromelosa, 4,0 mg de copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico, 0,8 mg de citrato de trietilo, 1,9 mg de talco extrafino y 2,0 mg de un agente de recubrimiento de color.
7. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que el núcleo está en forma de un comprimido, en la que el contenido de rasagilina es 0,5 mg y el comprimido comprende 45,5 mg de manitol, 0,4 mg de aerosil, 5,0 mg de almidón NF, 20,0 mg de almidón pregelatinizado, 1,5 mg de ácido esteárico, 1,5 mg de talco,
- 50 3,5 mg de hipromelosa, 4,0 mg de copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico, 0,8 mg de citrato de trietilo, 1,9 mg de talco extrafino y 2,0 mg de un agente de recubrimiento de color.

8. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la cantidad total de impurezas no polares es inferior al 0,3 % en peso respecto a la cantidad de rasagilina o en la que la cantidad de N-(2-cloroalil)-1-(R)-aminoindano en la forma de dosificación es inferior a 20 ppm, preferentemente inferior a 4 ppm, respecto a la cantidad de rasagilina.
- 5 9. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el citrato de rasagilina es monocitrato de rasagilina.
10. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de un sujeto humano afectado por la enfermedad de Parkinson, en la que el sujeto humano padece opcionalmente vaciado gástrico retardado, o el sujeto humano está opcionalmente en un estado alimentado.