

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 124**

51 Int. Cl.:

C07C 211/42 (2006.01)

C07H 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2007** **E 07867741 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013** **EP 2101570**

54 Título: **Sal de tanato de rasagilina**

30 Prioridad:

14.12.2006 US 875038 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.08.2013

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190
49131 PETACH-TIKVA, IL**

72 Inventor/es:

**FRENKEL, ANTON y
KOLTAI, TAMAS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 420 124 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sal de tanato de rasagilina.

5 A lo largo de la presente solicitud se hace referencia a diversas publicaciones, a solicitudes de patente publicadas y a patentes. Las divulgaciones de estos documentos se incorporan en su totalidad a la presente solicitud por referencia con el fin de describir con mayor detalle el estado de la técnica a la que pertenece la presente invención.

Antecedentes de la invención

10 Las patentes de Estados Unidos N° 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 divulgan R(+)-N-propargil-1-aminoindano ("R-PAI"), también conocido como rasagilina. Se ha informado 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 otras afecciones por inhibición de la MAO-B en el cerebro. La patente de Estados Unidos N° 6.126.968 y la publicación PCT WO 95/11016 divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden sales de rasagilina.

15 El mesilato de rasagilina se aprobó para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como monoterapia o como coadyuvante con otros tratamientos. Véase, por ejemplo, AGILECT®, Physician's Desk Reference (2006), 60ª edición, Thomson Healthcare.

El documento WO 02/5745 divulga tanatos antihistamínicos.

No se han divulgado en la técnica ni la sal de tanato de rasagilina ni un procedimiento para su preparación.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona tanato de rasagilina.

La presente invención también proporciona un procedimiento de fabricación de tanato de rasagilina que comprende: a) combinar una solución de ácido tánico con base de rasagilina para formar una primera mezcla; b) eliminar al menos parte del líquido de la primera mezcla; c) añadir un disolvente hidrosoluble polar a la mezcla para formar una segunda mezcla; y d) eliminar el líquido completamente de la segunda mezcla a temperatura ambiente.

Breve descripción de las figuras

25 Figura 1: Efecto de la relación ácido tánico:rasagilina en medio acuoso sobre el rendimiento de rasagilina y la composición.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona tanato de rasagilina.

30 En una realización de la presente invención, el contenido de tanato de rasagilina se encuentra entre el 28 y el 44 % en peso; o entre el 34 y el 44 % en peso. Por porcentaje en peso, se pretende decir que todos los valores decimales y números enteros de los porcentajes que se encuentren dentro del intervalo se divulgan específicamente como parte de la invención. Por lo tanto, el 28,1, 28,2 ... 43,8, 43,9; 29, 30 ... 42, 43 por ciento de contenido de tanato de rasagilina están incluidos como realizaciones de la presente invención.

35 La invención puede caracterizarse, además, por un espectro de infrarrojos que comprende picos en los puntos siguientes: 1.498, 1.602, 2.133, 2.852 y 3.285 cm^{-1} ; y el contenido de agua de la sal, determinado mediante análisis de Karl Fisher es inferior al 10 % en peso. Por porcentaje en peso, se pretende decir que todos los valores decimales y números enteros de los porcentajes que se encuentren dentro del intervalo se divulgan específicamente como parte de la invención. Por lo tanto, el 0,1, 0,2 ... 9,8, 9,9; 1, 2 ... 8, 9 por ciento de contenido en peso de agua están incluidos como realizaciones de la presente invención.

40 La presente invención también proporciona una composición que comprende tanato de rasagilina y un vehículo.

En una realización, la composición está exenta de base de rasagilina que no está unida iónicamente al tanato.

En otra realización, la composición está exenta de ácido tánico.

45 En otra realización más, la composición es una composición farmacéutica y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la composición farmacéutica está en forma de una forma de dosificación de uso oral.

La presente invención también proporciona un procedimiento de fabricación de tanato de rasagilina que comprende: a) combinar una solución de ácido tánico con base de rasagilina para formar una primera mezcla; b) eliminar al

menos parte del líquido de la primera mezcla; c) añadir un disolvente hidrosoluble polar a la mezcla para formar una segunda mezcla; y d) eliminar el líquido completamente de la segunda mezcla a temperatura ambiente.

En una realización, el disolvente hidrosoluble polar es etanol.

En otra realización, la eliminación de líquido de la etapa b) se realiza por decantación.

- 5 El tanato de rasagilina es una sal novedosa que, a diferencia de otras sales de rasagilina, tiene una solubilidad en agua baja. Esta sal puede usarse para diversos tipos de formas de dosificación farmacéuticas, incluidas formas de dosificación farmacéuticas por vía transdérmica y formas de dosificación farmacéuticas de liberación retardada o prolongada de uso oral. Estos tipos de formas de dosificación pueden aumentar el cumplimiento por parte del paciente.
- 10 Se ha hallado que los complejos de sales de tanato de ingredientes activos tienen mejores propiedades organolépticas tales como gusto en comparación con otras sales de formas de base libre. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.869.618.

Detalles experimentales

- 15 Se usó en los siguientes ejemplos ácido tánico (tanino) de grado farmacéutico (USP, EP) fabricado por Merck (Merck KGaA, 64271, Darmstadt, Alemania).

La base de rasagilina cristalina de los ejemplos siguientes se preparó como sigue:

A) Preparación de aceite de base de rasagilina

- 20 Se disolvieron 120 g de mesilato de rasagilina (mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindano) en 700 ml de agua desionizada. Se añadieron 400 ml de tolueno y la mezcla se basificó con solución de NaOH al 25 % hasta un pH de aproximadamente 14. Después de agitar, se separaron dos fases. La fase acuosa inferior se extrajo con 200 ml de tolueno. Se dejó que las fases se separaran y la fase acuosa se descartó.

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

B) Cristalización de base de rasagilina

- 25 Se disolvieron 148 g de base de rasagilina preparada tal como se ha descrito anteriormente en 180 ml de isopropanol. La solución se enfrió a 17 °C y se añadieron 252 ml de agua desionizada a esta temperatura. La solución se enfrió a 10 °C y se sembró con base de rasagilina sólida. Se observó una cristalización inmediata. Después, se añadieron 100 ml de agua a la mezcla. La mezcla se enfrió a 1 °C, se agitó a esta temperatura durante 30 min y se filtró. El sólido se lavó en el filtro con 200 ml de agua y se secó al vacío.
- 30 En los ejemplos siguientes, se hicieron reaccionar base, mesilato y tartrato de rasagilina con ácido tánico en medio acuoso y en disolventes orgánicos polares y no polares. Los tanatos de rasagilina sólidos resultantes se aislaron de la mezcla de reacción por filtración o por sedimentación seguida de decantación de capas de líquido.
- La proporción de ácido tánico con respecto a la rasagilina en los ejemplos fue de entre 1 y 4 g/g, y la temperatura de reacción fue de entre 0 °C y 45 °C.

- 35 Los parámetros y resultados de los experimentos se resumen en la Tabla 1.

Las muestras de tanato de rasagilina preparadas en estos experimentos se sometieron a análisis. En cada lote experimental el producto sólido se trituró en un mortero y el polvo resultante se analizó por HPLC para determinar el contenido de base de rasagilina. Los productos de los ejemplos 1 y 3-8 se analizaron mediante procedimientos físicos para la caracterización de sólidos para determinar la presencia de base libre de rasagilina y ácido tánico.

- 40 La morfología de las partículas se estudió mediante observación microscópica de los polvos y la cristalinidad se analizó usando los procedimientos de difracción de rayos X de polvo (XRD) y calorimetría de barrido diferencial (DSC) Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA) para medir cantidades de compuestos volátiles (disolventes residuales y agua) en el sólido. El contenido de agua se midió mediante el procedimiento de Karl Fischer (KF).

- 45 Los productos de todos los ejemplos siguientes tenían una apariencia de polvo fluido marrón, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1 – Base de rasagilina (sólida) y solución de ácido tánico.

- 50 Se preparó una solución de 0,5 g de ácido tánico en 20 ml de agua, se añadieron lentamente a la solución 0,5 g de base de rasagilina cristalina con agitación y se observó el cambio de color y de viscosidad. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y se filtró; el sólido se lavó con agua. El producto sólido se secó al vacío hasta un peso constante.

ES 2 420 124 T3

Rendimiento: 0,72 g

Se formó una mezcla de tanato de rasagilina amorfo, ácido tánico y base de rasagilina cristalina. El contenido de rasagilina fue del 51 % en peso.

Ejemplo 2 – Solución de base de rasagilina y solución de ácido tánico.

- 5 Se prepararon soluciones de 0,5 g de base de rasagilina cristalina en 5 ml de etanol y de 0,5 g de ácido tánico en 20 ml de agua.

La solución etanólica se añadió lentamente a la solución acuosa con agitación y precipitó un material semisólido pegajoso. La mayor parte del producto se adhirió al recipiente y al agitador; los productos experimentales se descartaron.

- 10 Ejemplo 3 – Decantación, evaporación del etanol.

Se preparó una solución de 1,0 g de ácido tánico en 20 ml de agua y se añadieron lentamente a la solución 0,5 g de base de rasagilina cristalina con agitación. La mezcla se calentó a 36 °C.

- 15 Precipitó un material semisólido pegajoso y el agitador se detuvo y se dejó que el precipitado se asentara. El licor presente sobre el sedimento se decantó y se añadieron 20 ml de etanol al sedimento y la mezcla se agitó. La mezcla resultante se transfirió a un recipiente de evaporación y se evaporó a sequedad al vacío. El sólido residual se trituró y se secó al vacío hasta un peso constante.

Rendimiento: 1,17 g

Se formó tanato de rasagilina amorfo puro. El contenido de rasagilina fue del 44 % en peso.

Ejemplo 4 – Decantación, evaporación de etanol y agua.

- 20 Se preparó una solución de 1,5 g de ácido tánico en 20 ml de agua y se añadieron lentamente a la solución 0,5 g de base de rasagilina cristalina con agitación. Precipitó un material semisólido pegajoso. El agitador se detuvo y se dejó que el precipitado se asentara. El licor presente sobre el sedimento se decantó y se añadieron 10 ml de etanol al sedimento. La mezcla se calentó a 38 °C y se agitó hasta disolución. Se añadió agua a la mezcla gota a gota y se observó una precipitación. La suspensión resultante se transfirió a un recipiente de evaporación y se evaporó a sequedad al vacío. El sólido residual se trituró y se secó al vacío hasta un peso constante.
- 25

Rendimiento: 1,45 g

Se formó tanato de rasagilina amorfo puro. El contenido de rasagilina fue del 34 % en peso.

Ejemplo 5 – Decantación, evaporación del etanol.

- 30 Se prepararon soluciones de 0,5 g de base de rasagilina cristalina sólida en 5 ml de etanol y de 2,0 g de ácido tánico en 20 ml de agua. La solución etanólica se añadió lentamente a la solución acuosa con agitación y precipitó un material semisólido pegajoso. El agitador se detuvo y se dejó que el precipitado se asentara. El licor presente sobre el sedimento se decantó y se añadieron 10 ml de etanol al sedimento. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó hasta disolución, se transfirió a un recipiente de evaporación y se evaporó a sequedad al vacío. El sólido residual se trituró y se secó al vacío hasta un peso constante.

- 35 Rendimiento: 1,8 g

Se formó una mezcla de tanato de rasagilina amorfo y ácido tánico. El contenido de rasagilina fue del 28 % en peso.

Ejemplo 6 – Decantación, evaporación del etanol.

- 40 Se prepararon soluciones de 1,0 g de base de rasagilina cristalina en 10 ml de isopropanol y de 4,0 g de ácido tánico en 40 ml de agua. La solución isopropanólica se añadió lentamente a la solución acuosa con agitación y precipitó un material semisólido pegajoso. El agitador se detuvo y se dejó que el precipitado se asentara. El licor presente sobre el sedimento se decantó y se añadieron 20 ml de etanol al sedimento. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó hasta disolución, se transfirió a un recipiente de evaporación y se evaporó a sequedad al vacío. El sólido residual se trituró y se secó al vacío hasta un peso constante.

Rendimiento: 3,06 g

- 45 Se formó una mezcla de tanato de rasagilina amorfo y ácido tánico. El contenido de rasagilina fue del 29 % en peso.

Ejemplo 7 – Enfriamiento de la solución de base de rasagilina y ácido tánico.

ES 2 420 124 T3

- 5 Se preparó una solución de 2,0 g de ácido tánico en 30 ml de agua y se enfrió a 0-5 °C, después se añadieron lentamente a la solución 10 g de base de rasagilina cristalina sólida con agitación. El color y la viscosidad de la mezcla cambiaron. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos con enfriamiento y se filtró. El sólido se lavó con agua. Durante el lavado, el sólido se volvió pegajoso y la velocidad de filtración disminuyó. El producto sólido se secó al vacío hasta un peso constante.
- Rendimiento: 2,15 g
- Se formó una mezcla de tanato de rasagilina amorfo, ácido tánico y base de rasagilina cristalina. El contenido de rasagilina fue del 45 % en peso.
- Ejemplo 8 – Enfriamiento de la solución de base de rasagilina y ácido tánico.
- 10 Se preparó una solución de 1,5 g de ácido tánico en 30 ml de agua y se enfrió a 0-5 °C, después se añadieron lentamente a la solución 10 g de base de rasagilina cristalina con agitación. El color y la viscosidad de la mezcla cambiaron. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos con enfriamiento y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua. El producto sólido se secó al vacío hasta un peso constante.
- Rendimiento: 1,65 g
- 15 Se formó una mezcla de tanato de rasagilina amorfo, ácido tánico y base de rasagilina cristalina. El contenido de rasagilina fue del 53 % en peso.
- Ejemplo 9 – Base de rasagilina sólida y solución de ácido tánico.
- 20 Se preparó una solución de 0,75 g de ácido tánico en 30 ml de agua. Se añadieron lentamente a la solución 0,5 g de base de rasagilina cristalina sólida con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se filtró. El sólido se lavó con agua. El producto sólido se secó al vacío hasta un peso constante. Este producto seco se denominó Muestra 1.
- El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante. Este producto seco se denominó Muestra 2.
- Muestra 1 - Rendimiento: 1,08 g; contenido de base de rasagilina: 47 % en peso.
- Muestra 2 - Rendimiento: 0,2 g; contenido de base de rasagilina: 24 % en peso.
- 25 Ejemplo 10 – Base de rasagilina sólida y solución de ácido tánico.
- Se preparó una solución de 1,0 g de ácido tánico en 30 ml de agua y se añadieron lentamente a la solución 0,5 g de base de rasagilina cristalina sólida con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se filtró, y se obtuvo como resultado una fracción semisólida. El sólido residual se lavó con agua y se secó al vacío hasta un peso constante. Este producto seco se denominó Muestra 1.
- 30 El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante y se denominó Muestra 2.
- Muestra 1 - Rendimiento: 0,9 g; contenido de base de rasagilina: 53 % en peso.
- Muestra 2 - Rendimiento: 0,5 g; contenido de base de rasagilina: 12 % en peso.
- Ejemplo 11 – Base de rasagilina sólida y solución de ácido tánico.
- 35 Se preparó una solución de 1,0 g de ácido tánico en 60 ml de agua. Se añadió lentamente a la solución 1,0 g de base de rasagilina cristalina sólida con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se filtró, y se obtuvo como resultado una fracción semisólida. El producto se lavó con agua y se secó al vacío hasta un peso constante. El producto seco se denominó Muestra 1.
- 40 El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante y se denominó Muestra 2.
- Muestra 1 - Rendimiento: 1,66 g; contenido de base de rasagilina: 64 % en peso.
- Muestra 2 - Rendimiento: 0,24 g; contenido de base de rasagilina: 19 % en peso.
- Ejemplo 12 – Base de rasagilina sólida y solución de ácido tánico.
- 45 Se preparó una solución de 1,25 g de ácido tánico en 50 ml de agua y se añadió lentamente a la solución 1,0 g de base de rasagilina cristalina con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se filtró. Se obtuvo como resultado una fracción semisólida. El producto se lavó con agua y se secó al vacío hasta un peso constante. El producto seco se denominó Muestra 1.

El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante y se denominó Muestra 2.

Muestra 1 - Rendimiento: 1,8 g; contenido de base de rasagilina: 56 % en peso.

Muestra 2 - Rendimiento: 0,3 g; contenido de base de rasagilina: 20 % en peso.

5 Ejemplo 13 – Reacción entre mesilato de rasagilina y ácido tánico.

Se preparó una solución de 3,0 g de ácido tánico en 30 ml de agua y se añadieron lentamente a la solución 1,5 g de base de rasagilina con agitación. Se observó la disolución completa del sólido a temperatura ambiente.

Se añadió a la mezcla una gota de solución de NaOH al 25 %. Tuvo lugar una precipitación inmediata. El lote se descartó.

10 Ejemplo 14 – Reacción entre tartrato de rasagilina y ácido tánico.

Se preparó una solución de 2,8 g de ácido tánico en 30 ml de agua y se añadieron lentamente a la solución 1,44 g de tartrato de rasagilina con agitación. Se observó la precipitación de un producto oleoso pegajoso. El lote se descartó.

Ejemplo 15 – Reacción en acetato de etilo.

15 Se agitó durante 2 horas una mezcla de 0,5 g de base de rasagilina sólida, 2,0 g de ácido tánico y 30 ml de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó en el filtro con acetato de etilo y se secó al vacío.

Rendimiento - 1,7 g.

Ejemplo 16 – Reacción en acetato de etileno.

20 Se agitó durante 2 horas una mezcla de 0,5 g de base de rasagilina sólida, 2,0 g de ácido tánico y 30 ml de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó al vacío.

Rendimiento - 1,7 g.

Ejemplo 17 – Reacción en acetato de etilo.

25 Una solución de 0,5 g de base de rasagilina sólida en 10 ml de acetato de etilo se introdujo en una suspensión de 2,0 g de ácido tánico en 30 ml de acetato de etilo a 45 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 45 °C y la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se filtró. El producto sólido se secó al vacío y se denominó Muestra 1.

El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante y se denominó Muestra 2.

Muestra 1 - Rendimiento: 0,28 g; contenido de base de rasagilina: 19 % en peso.

Muestra 2 - Rendimiento: 2,33 g; contenido de base de rasagilina: 26 % en peso.

30 Ejemplo 18 – Reacción en acetato de etilo.

Se agitó durante 6 horas una mezcla de 0,5 g de base de rasagilina sólida, 2,0 g de ácido tánico y 30 ml de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó en el filtro con acetato de etilo y se secó al vacío. El producto seco se denominó Muestra 1.

35 El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante y se denominó Muestra 2.

Muestra 1 - Rendimiento: 1,7 g; contenido de base de rasagilina: 3 % en peso.

Muestra 2 - Rendimiento: 0,83 g; contenido de base de rasagilina: 63 % en peso.

Ejemplo 19 – Reacción en acetato de etilo.

40 Se mezclaron 0,5 g de base de rasagilina sólida y 2,0 g de ácido tánico con 30 ml de acetato de etilo y se calentó a 45 °C. La mezcla se agitó durante 1,25 horas a 45 °C y la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se filtró. El producto sólido se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío y se denominó Muestra 1.

El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo, después de la evaporación, se secó al vacío hasta un peso constante y se denominó Muestra 2.

Muestra 1 - Rendimiento: 0,8 g; contenido de base de rasagilina: 9 % en peso.

Muestra 2 - Rendimiento: 1,9 g; contenido de base de rasagilina: 33 % en peso.

Ejemplo 20 – Reacción en hexano.

Se disolvieron 0,5 g de base de rasagilina sólida en 50 ml de hexano. Se añadieron a la solución 1,5 g de ácido tánico. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se filtró. El producto sólido se lavó con hexano y se secó al vacío y se denominó Muestra 1.

5

El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo sólido era un material cristalino incoloro, denominado Muestra 2.

Muestra 1 - Rendimiento: 1,46 g; contenido de base de rasagilina: 3 % en peso.

Muestra 2 - Rendimiento: 0,52 g, base de rasagilina cristalina pura (p.f.: 39,0 – 39,3 °C)

10 Los resultados del ejemplo 20 muestran que en disolvente no polar (hexano) la base de rasagilina no reacciona sustancialmente con ácido tánico. La base de rasagilina pura sin reaccionar cristalizó a partir del filtrado durante la evaporación.

Resumen de resultados

El contenido de base de rasagilina, la composición, la hidrosopicidad y el contenido de agua de los productos de los ejemplo se usan en la tabla siguiente.

15

Tabla 1. Propiedades físicas y composición de tanato de rasagilina

Ejemplo	Contenido de base de rasagilina %	Cristalinidad, composición por XRD y DSC	Higrosopicidad	Contenido de agua, %		
				Por TGA	Por KF	
Base de rasagilina	100	Base de rasagilina cristalina	1	L.T. 0,1	0,1	
Ácido tánico	0	TA amorfo	1	7,1	10,0	
1	51	Mezcla de RT amorfo, TA y base de rasagilina cristalina	3	3,5	3,8	
3	44	RT amorfo	1	3,4	3,4	
4	34	RT amorfo	1	5,2	4,5	
5	28	RT amorfo y TA	1	4,5	6,3	
6	29	RT amorfo y TA	1	3,8	5,4	
7	45	Mezcla de RT amorfo, TA y base de rasagilina cristalina	2	4,8	6,3	
8	53	Mezcla de RT amorfo, TA y base de rasagilina cristalina	3	2,1	4,8	
9	Muestra 1	47	N.D.	2	N.D.	N.D.
	Muestra 2	24	N.D.	1	N.D.	N.D.
10	Muestra 1	53	N.D.	3	N.D.	N.D.
	Muestra 2	12	N.D.	1	N.D.	N.D.
11	Muestra 1	64	N.D.	4	N.D.	N.D.
	Muestra 2	19	N.D.	1	N.D.	N.D.
12	Muestra 1	56	N.D.	2	N.D.	N.D.
	Muestra 2	20	N.D.	1	N.D.	N.D.
17	Muestra 1	19	N.D.	1	N.D.	N.D.
	Muestra 2	26	N.D.	1	N.D.	N.D.
18	Muestra 1	3	N.D.	1	N.D.	N.D.
	Muestra 2	63	N.D.	4	N.D.	N.D.
19	Muestra 1	9	N.D.	1	N.D.	N.D.
	Muestra 2	33	N.D.	1	N.D.	N.D.
20	Muestra 1	3	N.D.	1	N.D.	N.D.
	Muestra 2	100	Base de rasagilina cristalina	1	N.D.	N.D.

N.D.	no disponible
RT	tanato de rasagilina
TA	ácido tánico
TGA	análisis termogravimétrico
5 KF	análisis de Kart Fischer

La higroscopicidad se determinó después de un mes en recipientes cerrados a temperatura ambiente en aire atmosférico (humedad relativa: 50-80 %)

Las muestras observadas podían dividirse en cuatro grupos según sus propiedades higroscópicas:

1 = no higroscópicas, ningún cambio visible observado

10 2 = ligeramente higroscópicas, agregación y formación de grumos desarrolladas, pérdida de fluidez

3 = higroscópicas, material semisólido

4 = delicuescentes, producto similar a un jarabe licuado

15 Hubo presencia de una fuerte correlación entre el comportamiento higroscópico de las muestras y el contenido de rasagilina en las muestras de sales de tanato. Las muestras con un contenido de rasagilina inferior al 45 % no demostraron comportamiento higroscópico, no como las muestras con más del 45 % de rasagilina. Al aumentar el contenido de rasagilina en la muestra, también aumentó la higroscopicidad.

Discusión

20 La preparación de una sal de tanato de un producto farmacéutico activo no es una tarea rutinaria. Las sales de tanato son difíciles de fabricar y de manejar. Incluso si se fabrica una sal de tanato, cada producto farmacéutico activo presenta sus propios problemas particulares cuando se convierte en una sal de tanato, problemas que no pueden preverse fácilmente antes de realizar la fabricación de la sal tanato. Incluso si se puede fabricar con éxito una sal de tanato, sus propiedades y viabilidad para uso farmacéutico pueden no ser aceptables. Las cuestiones concretas de preparación y las propiedades del tanato de rasagilina se tratan a continuación.

Caracterización y rendimiento del tanato de rasagilina

25 Los datos presentados demuestran que una proporción superior de ácido tánico con respecto a la rasagilina proporciona un rendimiento superior de tanato de rasagilina. También es evidente que el rendimiento del tanato de rasagilina se ve afectado por la técnica de aislamiento. Los lotes preparados en medio acuoso o acuoso/alcohólico por filtración tuvieron rendimientos inferiores en comparación con los lotes preparados por decantación y evaporación. El rendimiento de los lotes por filtración se encuentra dentro del intervalo de 1,44 - 2,15 g/g de rasagilina, y los lotes por decantación tienen un rendimiento de 2,24 – 3,6 g/g de rasagilina. Una posible razón para explicar este fenómeno es la siguiente:

30 Cuando se usa la filtración para separar los sólidos del licor madre, todo el licor madre se separa del precipitado. Cuando se usa la decantación, algo de licor con la sustancia disuelta permanece con el precipitado. Durante la evaporación, el material disuelto precipita como sólido y aumenta el rendimiento.

35 Los ejemplos 15-20 muestran que la preparación de tanato de rasagilina en disolventes orgánicos no polares no es factible. Los productos de reacciones realizadas en acetato de etilo y en hexano tienen un contenido de rasagilina bajo en el producto sólido. Los experimentos 17 - 20 demuestran que la mayor parte de la rasagilina permanece en los filtrados. Los productos sólidos recogidos por filtración en estos experimentos contienen solo el 3–19 % de rasagilina. Los experimentos 15, 16 y 18 realizados en acetato de etilo a temperaturas inferiores dieron rendimientos superiores de producto sólido, posiblemente como consecuencia de una reacción incompleta entre la rasagilina y el ácido tánico.

40 Como se evidencia en el ejemplo 20, la reacción entre base de rasagilina y ácido tánico en hexano no tiene lugar a pesar de la solubilidad de la base de rasagilina en hexano. Dicho producto contiene solo el 3 % de rasagilina y prácticamente toda la base de rasagilina permanece en el licor de reacción. Al mismo tiempo, el licor filtrado no contenía nada de ácido tánico.

45 Un fenómeno similar de reacción incompleta se observó en los experimentos realizados en medio acuoso. Las reacciones que se realizaron a temperaturas bajas (experimentos 1, 7 y 8) dieron como resultado una mezcla de tanato de rasagilina amorfo, ácido tánico y base de rasagilina cristalina sin reaccionar. Se detectó base de rasagilina cristalina libre en estas muestras de tanato de rasagilina por técnicas de XRD y FTIR. El análisis DSC de estas muestras también
50 mostró un pico endotérmico característico relacionado con la fusión de la base de rasagilina a 40 °C.

5 Las muestras amorfas de tanato de rasagilina de los ejemplos 3–6 no contienen base de rasagilina libre. Las muestras de los ejemplos 1, 5, 6 y 7 que se determinaron por DSC contenían un pico pequeño relacionado con ácido tánico libre. Una muestra del ejemplo 8 contenía solo cantidades pequeñas de ácido tánico libre. Las muestras de los ejemplos 3 y 4 no contenían ninguna cantidad detectable ni de ácido tánico ni de base de rasagilina. Estas dos muestras (experimentos 3 y 4) representan tanato de rasagilina puro sin inclusiones de ácido libre ni de base libre.

El tanato de rasagilina aparece bajo el microscopio como partículas sólidas irregulares. Debido a que el material es un sólido amorfo de composición variable, podría ser una solución sólida, un complejo de inclusión o cualquier otro tipo de mezcla física. se determinó por XRD que el tanato de rasagilina era una sal amorfa.

10 Se compararon los espectros de FTIR de ácido tánico, base de rasagilina sólida y tanato de rasagilina puro del ejemplo 3. La comparación se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Patrones de FTIR de tanato de rasagilina, ácido tánico y base de rasagilina.

Apariciones de picos IR en los espectros, cm^{-1}		
Base de rasagilina	Ácido tánico; USP, Merck	Tanato de rasagilina
564; 611; 693; 1963; 1976; 2873; 3381	No	No
No	1039	No
No	No	1498; 1602; 2133; 2852; 3285

15 Se usó un espectrómetro de FT-IR de un espectro S/N 58001 de Perkin Elmer. Las muestras se estudiaron en modo DRIFT. Se realizaron 16 exploraciones de cada espectro. La resolución fue de $4,0 \text{ cm}^{-1}$.

Los espectros demostraron que la muestra de tanato de rasagilina que no contiene cantidades detectables de base de rasagilina y ácido tánico tiene diferencias significativas en los espectros IR. Se encontró que los picos a $1.498, 1.602, 2.133, 2.852$ y 3.285 cm^{-1} eran característicos del tanato de rasagilina.

20 Los resultados muestran que los experimentos 3 y 4 dieron tanato de rasagilina puro, ya que no se detectaron en los sólidos picos relacionados con el ácido tánico o la base de rasagilina. Este hallazgo está de acuerdo con los resultados de XRD y DSC y prueba inequívocamente que estos experimentos proporcionan sal de tanato amorfa pura de rasagilina.

Composición del tanato de rasagilina

25 No hay una relación estequiométrica constante entre la base amínica y el ácido tánico en el tanato de rasagilina. En los preparados en medio acuoso el contenido de base de rasagilina varió entre el 28 y el 64 % en peso. Este hecho podría explicarse mediante la naturaleza química del ácido tánico:

30 El ácido tánico de grado farmacéutico es una mezcla compleja de taninos que contiene pocos (tres o cuatro) tipos de grupos funcionales ácidos de naturaleza fenólica. Estos grupos ácidos tienen valores diferentes de pKa y son capaces de reaccionar con bases amínicas formando sales de tanato insolubles. La reacción de una parte de los grupos fenólicos con base amínica en relaciones bajas de base con respecto al ácido tánico causa la precipitación de tanato insoluble. Por lo tanto, diferentes relaciones del ácido con respecto a la base en la etapa de precipitación causa la precipitación de sales de tanato de composiciones diferentes.

35 Los tanatos de composiciones diferentes tienen diferentes propiedades higroscópicas, tal como se ha mostrado anteriormente. La sustitución completa de los grupos ácidos del ácido tánico por base de rasagilina causa la formación de un producto higroscópico. Los datos empíricos mostrados en la Tabla 1 demuestran que el tanato de rasagilina que tiene más del 45 % en peso de base de rasagilina es higroscópico. Un contenido más alto de la base en la sal tiene como consecuencia una higroscopicidad más elevada del sólido.

El gráfico representado en la Figura 1 demuestra el efecto de la relación entre ácido tánico y base de rasagilina sobre el rendimiento y la composición del tanato de rasagilina.

40 El dato muestra que una proporción más elevada de ácido tánico con respecto a la rasagilina es responsable de una cantidad más alta (rendimiento en masa) de tanato de rasagilina que precipita en medio acuoso. Al mismo tiempo, el contenido de base de rasagilina en la sal de tanato es inferior si la sal se forma con una proporción más alta de tanino con respecto a la base.

5 La Figura 1 se basa en los resultados de los experimentos 1–12 presentados en la Tabla 1. A pesar del hecho de que se aplicaron procedimientos diferentes de aislamiento del tanato de rasagilina en estos experimentos, se halló una buena correlación entre la proporción de tanino con respecto a la rasagilina y la composición y el rendimiento del tanato de rasagilina ($R^2 > 0,88$). Este hallazgo proporciona el control de la composición DS de tanato mediante variación de la proporción de tanino con respecto a base en la etapa de precipitación.

Conclusiones

Se preparó una sal nueva, el tanato de rasagilina, se caracterizó y se encontró práctica para su desarrollo farmacéutico. Se probó que el tanato de rasagilina es una sal amorfa de composición variable.

10 Se evaluaron dos procedimientos de aislamiento de tanato de rasagilina a partir de la mezcla de reacción. Se encontró que ambos procedimientos, decantación y filtración, eran factibles. No obstante, el procedimiento de decantación proporcionó un rendimiento superior de tanato de rasagilina.

Se estableció el efecto de la proporción de la base de rasagilina con respecto al ácido tánico sobre las propiedades higroscópicas del tanato de rasagilina.

15 Se halló que el tanato de rasagilina que contenía más del 45 % de base de rasagilina es higroscópico y que un contenido superior de la base proporciona una higroscopía más elevada del tanato.

Se observó la presencia de base libre de rasagilina y de ácido tánico libre y se caracterizó en algunas muestras de tanato de rasagilina. En los ejemplos 3 y 4, se ha mostrado que había sido posible preparar la sal libre de base de rasagilina sólida y ácido tánico.

20 Debido a que la composición de tanato de rasagilina es variable y depende de la proporción de los reactantes y de las condiciones de aislamiento, el contenido de rasagilina óptimo en el tanato de rasagilina se estableció entre el 28 y el 44 %.

REIVINDICACIONES

1. Tanato de rasagilina.
2. El tanato de rasagilana de la reivindicación 1, en el que el contenido de rasagilina se encuentra entre el 28 y el 44 % en peso.
- 5 3. El tanato de rasagilana de la reivindicación 1, en el que el contenido de rasagilina se encuentra entre el 34 y el 44 % en peso.
4. El tanato de rasagilina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado por un espectro de infrarrojos que comprende picos en los puntos siguientes: 1.498, 1.602, 2.133, 2.852 y 3.285 cm^{-1} .
- 10 5. El tanato de rasagilina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el contenido de agua de la sal, determinado por análisis de Karl Fischer es inferior al 10 %.
6. Una composición que comprende el tanato de rasagilina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que la composición está exenta de base de rasagilina que no está unida iónicamente al tanato.
- 15 8. La composición de la reivindicación 6, estando la composición exenta de ácido tánico.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, siendo la composición una composición farmacéutica y siendo el vehículo un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en forma de una forma de dosificación de uso oral.
11. Un procedimiento de fabricación de tanato de rasagilina que comprende:
 - 20 a. combinar una solución de ácido tánico con base de rasagilina para formar una primera mezcla;
 - b. eliminar al menos parte del líquido de la primera mezcla;
 - c. añadir un disolvente hidrosoluble polar a la mezcla para formar una segunda mezcla; y
 - d. eliminar el líquido completamente de la segunda mezcla a temperatura ambiente.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el disolvente hidrosoluble polar es etanol.
- 25 13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que la eliminación de líquido de la etapa b) se realiza mediante decantación.

Figura 1

Efecto de la relación ácido tánico:rasagilina en medio acuoso sobre el rendimiento y la composición del tanato de rasagilina

