

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 865**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE  
PATENTE EUROPEA

T1

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14153488 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **29.10.2014 EP 2796130**

30 Prioridad:

**06.02.2013 EP 13154290**

**08.03.2013 EP 13158365**

**27.11.2013 EP 13194606**

**04.12.2013 EP 13195752**

46 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de las reivindicaciones de la solicitud:  
**15.12.2014**

71 Solicitantes:

**GALENICUM HEALTH S.L. (100.0%)**

**Avenida Diagonal 123 floor 11**

**08005 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**PÉREZ CADAHÍA, BEATRIZ**

74 Agente/Representante:

**JAVIER, Torrejón Nieto**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables en forma de comprimidos de liberación inmediata**

ES 2 524 865 T1

## REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica estable en forma de comprimidos de liberación inmediata que comprende una sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano seleccionada entre hemitartrato o fumarato, y ácido cítrico, donde la sal es  
5 preferiblemente hemitartrato; o que comprende (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y manitol con una densidad aparente de entre 0,40 y 0,58 g/ml; o que comprende (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y trehalosa.
- 2.- La composición farmacéutica según la reivindicación anterior, que comprende entre 0,2 y 3 % en peso,  
10 preferiblemente entre 0,3 y 1,5 % en peso de (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica; y/o que comprende entre 0,5 y 1,5 mg de (R) -N-propargil-1-aminoindano por comprimido.
- 3.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un  
15 ácido, donde la cantidad total de ácido o ácidos oscila entre 0,3 y 3,5 % en peso con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica; donde el ácido o ácidos se selecciona de entre ácido cítrico, ácido tartárico y una mezcla de los mismos.
- 4.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano es hemitartrato de (R) -N-propargil-1-aminoindano, preferiblemente en forma cristalina; o la  
20 composición farmacéutica comprende la forma cristalina GH de hemitartrato de (R) -N-propargil-1-aminoindano caracterizada al menos por los picos de difracción de rayos X 6,7, 12,6 y 16,4° 2 $\theta$  ( $\pm$  0,2° 2 $\theta$ ); y/o la D50 del hemitartrato de (R) -N-propargil-1-aminoindano está entre 4 y 39 micras medida por espectroscopía de difracción láser; y/o la D90 del hemitartrato de (R) -N-propargil-1-aminoindano es menor de 159 micras, medida por  
25 espectroscopía de difracción de láser.
- 5.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el manitol está en forma cristalina; y/o el manitol tiene un tamaño medio de partícula medido por difracción láser de 80 a 250 micras, preferiblemente de 100 a 220 micras, más preferiblemente de 170 a 210 micras; y/o la relación en peso (R) -N-propargil-1-aminoindano:manitol es de entre 1:20 y 1:250, preferiblemente de entre 1:50 y 1:200, más preferiblemente de entre 1:100 y 1:150.  
30
- 6.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición farmacéutica comprende entre 25 y 95 % en peso de trehalosa con respecto a la cantidad total de la composición farmacéutica,  
35 preferiblemente entre 45 y 90 % en peso de trehalosa y, opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además un diluyente seleccionado de entre celulosa microcristalina, manitol y mezclas de los mismos; o una composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata que comprende (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la composición farmacéutica comprende entre 25 y 95 % en peso, preferiblemente entre 45 y 90 % en peso de trehalosa con respecto a la cantidad total de  
40 la composición farmacéutica, y, opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además un diluyente seleccionado de entre celulosa microcristalina, manitol y mezclas de los mismos.
- 7.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición farmacéutica comprende al menos un diluyente adicional seleccionado de entre celulosa microcristalina, trehalosa, isomaltosa y  
45 mezclas de los mismos; preferiblemente, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina.
- 8.- La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición farmacéutica se fabrica por técnicas de granulación húmeda o técnicas de mezclado en seco, preferiblemente la  
50 composición farmacéutica se fabrica por compresión directa.
- 9.- Un lote farmacéutico que comprende al menos 20.000 unidades, preferiblemente que comprende al menos 50.000 unidades, más preferiblemente que comprende al menos 100.000 unidades de la composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido de la sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano es uniforme y/o los comprimidos están empaquetados en un blíster de aluminio/PVC o  
55 aluminio/aluminio.
- 10.- La composición farmacéutica estable o el lote farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, preferiblemente para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia o como terapia coadyuvante con levodopa  
60 en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.
- 11.- Uso de un azúcar adecuado, preferiblemente trehalosa; o uso de un manitol con una densidad aparente de entre 0,40 y 0,58 g/ml, preferiblemente de entre 0,41 y 0,50 g/ml, más preferiblemente de entre 0,42 y 0,47 g/ml, para la fabricación de comprimidos de liberación inmediata que comprenden (R) -N-propargil-1-aminoindano o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o uso de ácido cítrico para la fabricación de comprimidos de liberación inmediata que comprende hemitartrato de (R) -N-propargil-1-aminoindano.

12.- Un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 1 a 8, o el lote farmacéutico como se define en la reivindicación 9, donde el proceso comprende las siguientes etapas:

i) tamizar cuando sea apropiado de los ingredientes a través de un tamiz de 500 micras;

ii) mezclar la sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano con ácido cítrico y, opcionalmente, con un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, preferiblemente un diluyente, preferiblemente al menos el 10% del peso total de dicho diluyente; o mezclar el (R) -N-propargil-1-aminoindano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un manitol con una densidad aparente de entre 0,40 y 0,58 g/ml, preferiblemente de entre 0,41 y 0,50 g/ml, más preferiblemente de entre 0,42 y 0,47 g/ml, preferiblemente al menos el 10% del peso total del manitol; o mezclar el (R) -N-propargil-1-aminoindano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la trehalosa, más preferiblemente al menos el 10% del peso total de la trehalosa;

iii) además, y cuando sea apropiado, mezclar la mezcla obtenida en la etapa (ii) con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales;

iv) opcionalmente, mezclar la mezcla obtenida en la etapa (iii) o (ii) con al menos un lubricante; y

v) comprimir la mezcla en comprimidos.

13.- Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica estable que comprende una sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano seleccionada entre hemitartrato o fumarato, y ácido cítrico en forma de comprimido de liberación inmediata o para la fabricación de un lote farmacéutico de dicha composición farmacéutica; o un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata que comprende (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y manitol con una densidad aparente de entre 0,40 y 0,58 g/ml, preferiblemente de entre 0,41 y 0,50 g/ml, más preferiblemente de entre 0,42 y 0,47 g/ml; o un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica de (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende trehalosa, en forma de comprimido de liberación inmediata, o para la fabricación de un lote farmacéutico de dicha composición farmacéutica; donde el proceso comprende las siguientes etapas:

i) preparar una composición farmacéutica de prueba que comprende una sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano seleccionada entre hemitartrato o fumarato, y ácido cítrico en forma de comprimido; o preparar una composición farmacéutica de prueba que comprende (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y manitol con una densidad aparente de entre 0,40 y 0,58 g/ml, preferiblemente de entre 0,41 y 0,50 g/ml, más preferiblemente de entre 0,42 y 0,47 g/ml, en forma de comprimido; o preparar una composición farmacéutica de prueba de (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de comprimido, que comprende trehalosa;

ii) comprobar la estabilidad y el perfil de disolución de la composición farmacéutica de prueba de la etapa (i), preferiblemente la estabilidad después de al menos un día a 40° C y 75 % de humedad relativa; y

iii) fabricar una composición farmacéutica que comprende una sal de (R) -N-propargil-1-aminoindano seleccionada entre hemitartrato o fumarato, y ácido cítrico en forma de comprimido de liberación inmediata o un lote farmacéutico de dicha composición farmacéutica; o fabricar una composición farmacéutica que comprende (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y manitol con una densidad aparente de entre 0,40 y 0,58 g/ml, preferiblemente de entre 0,41 y 0,50 g/ml, más preferiblemente de entre 0,42 y 0,47 g/ml, en forma de comprimido de liberación inmediata; o fabricar una composición farmacéutica de (R) -N-propargil-1-aminoindano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende trehalosa, en forma de comprimido de liberación inmediata, o un lote farmacéutico de dicha composición farmacéutica; por el mismo proceso utilizado para preparar la composición farmacéutica de prueba en la etapa (i), siempre que la composición de prueba sea estable y tenga un perfil de disolución de liberación inmediata; y

iv) opcionalmente, envasar la composición farmacéutica estable o el lote farmacéutico fabricado en la etapa (iii), preferiblemente en envases tipo blíster o en botellas.

14.- Un lote farmacéutico validado por un proceso que comprende las siguientes etapas:

i) fabricar el lote farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones anteriores;

ii) comprobar la uniformidad de contenido de (R) -N-propargil-1-aminoindano o de la sal de (R) -N-propargil-1-

aminoindano; y

iii) validar el lote solamente si el contenido es uniforme.

- 5 15.- Una composición farmacéutica empaquetada donde dicha composición farmacéutica empaquetada es: un blíster que comprende la composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una botella que contiene al menos 10 comprimidos como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una caja de cartón con un folleto de información para el paciente que comprende al menos uno de dichos blísteres o de dicha botella.

FIG. 1A

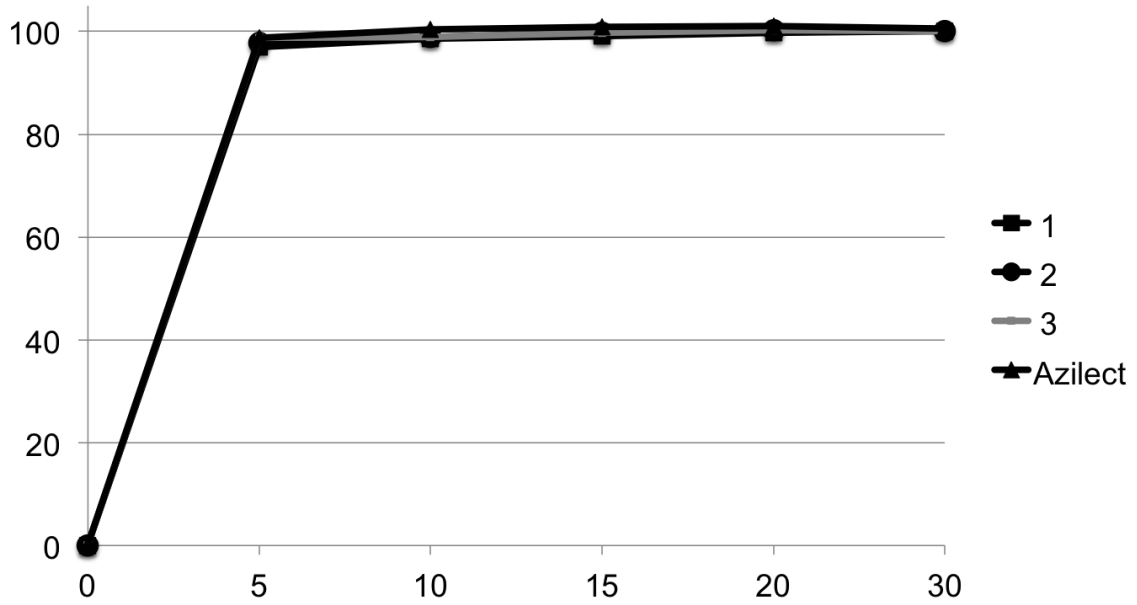


FIG. 1B

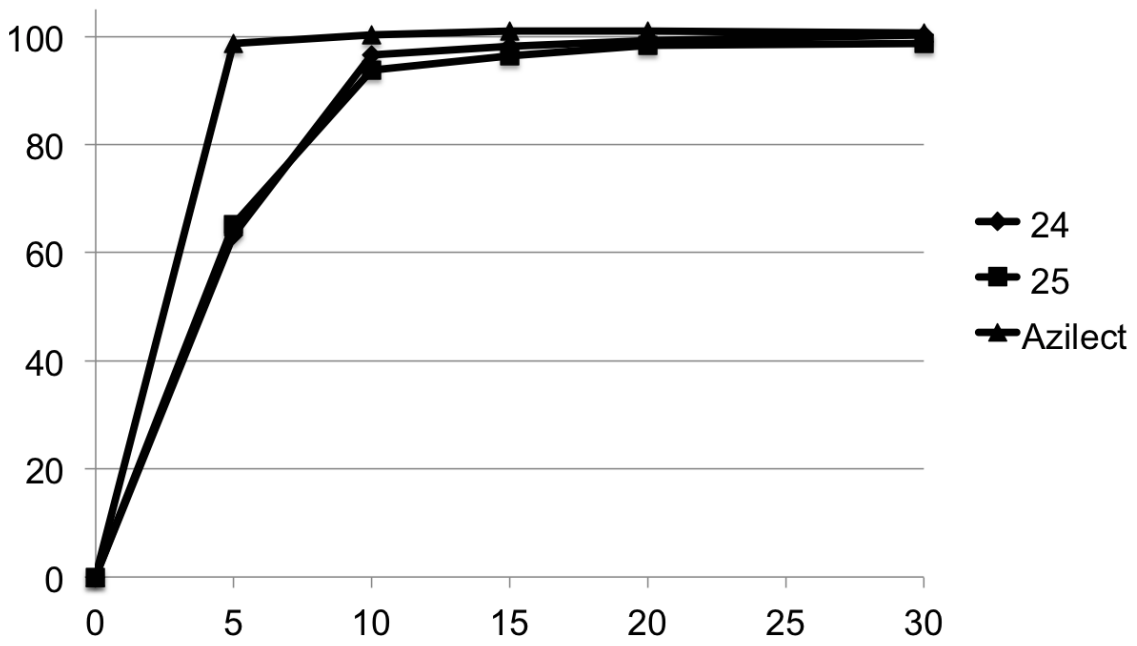


FIG. 2

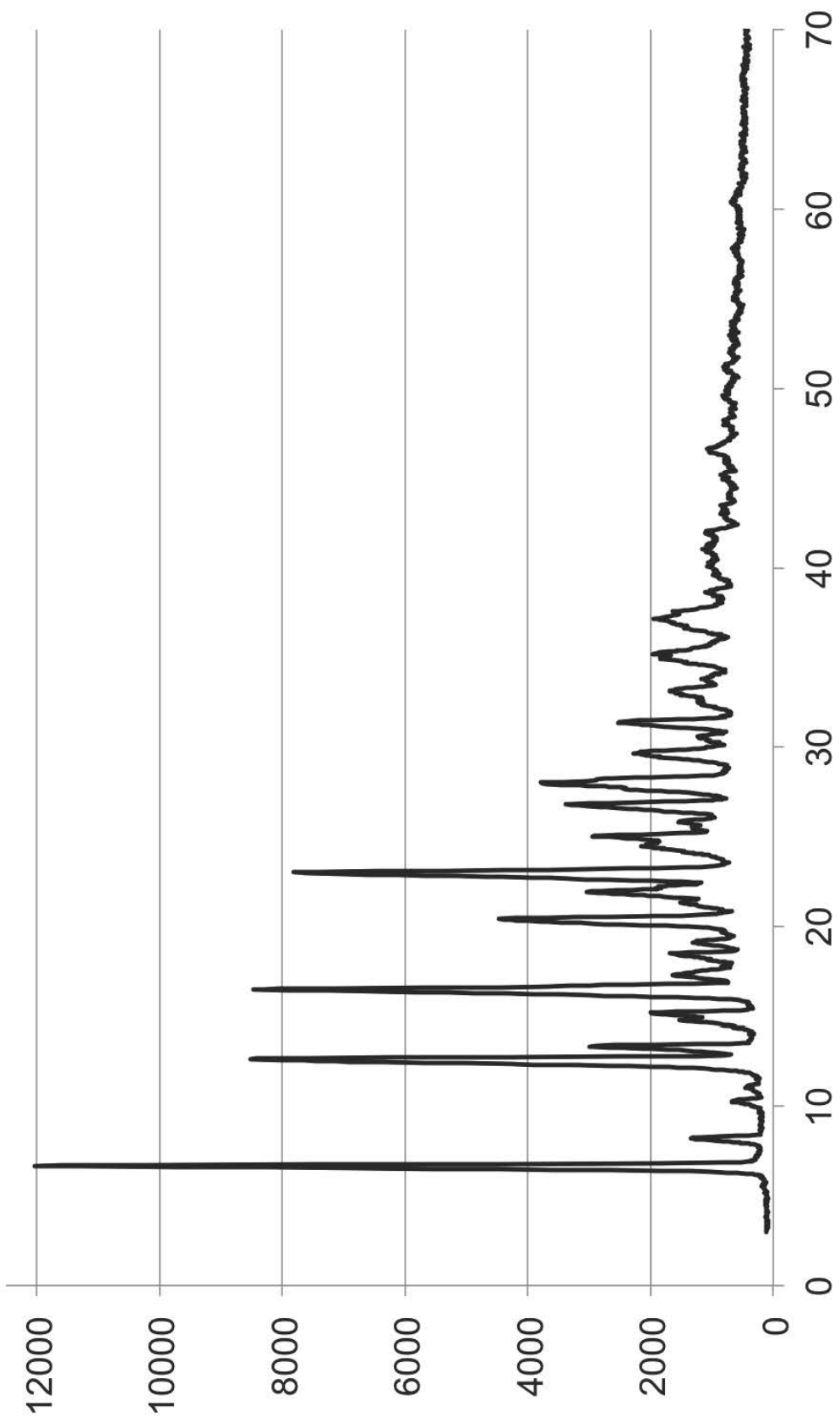
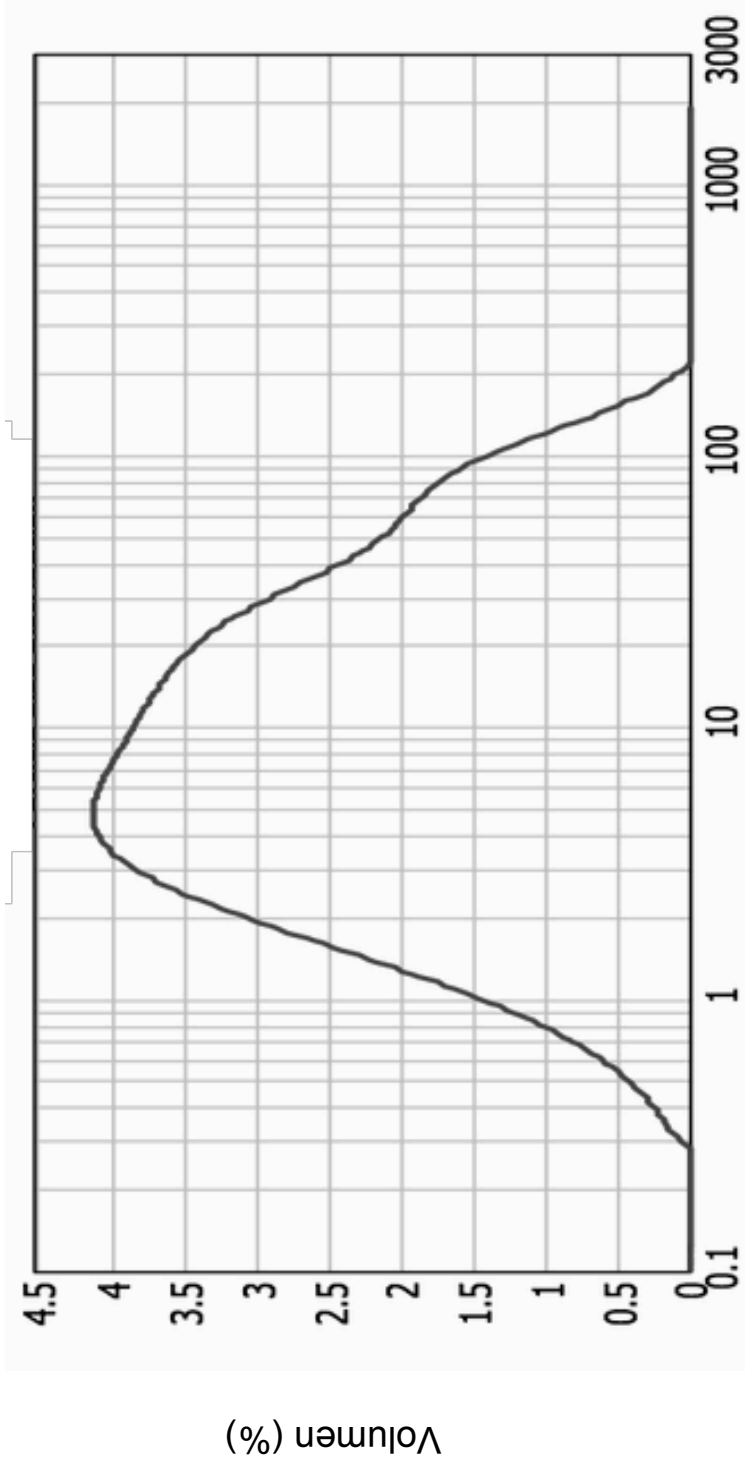


FIG. 3



Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )

Volumen (%)

FIG. 4

