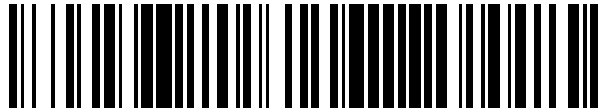


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 317**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2010 E 10733731 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2381767**

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

30 Prioridad:

18.01.2010 US 689044
09.06.2009 US 456029
09.06.2009 US 456001
09.06.2009 US 456031
23.01.2009 US 205833 P
09.06.2009 US 455976

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2016

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:

SAFADI, MUHAMMAD;
LICHT, DANIELLA;
COHEN, RACHEL;
FRENKEL, ANTON;
KOLTAI, TAMAS y
ZHOLKOVSKY, MARINA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 564 317 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

Formulación de rasagilina de liberación retardada

Antecedentes de la invención

5 Las patentes de Estados Unidos 5.532.415, 5.387.612, 5.453.446, 5.457.133, 5.599.991, 5.744.500, 5.891.923, 5.668.181, 5.576.353, 5.519.061, 5.786.390, 6.316.504, 6.630.514 desvelan el R(+)-N-propargil-1-aminoindano ("R-PAI"), conocido también 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 otras afecciones mediante la inhibición de la MAO-B en el cerebro.

10 La patente de Estados Unidos n.º 6.126.968 desvela formulaciones farmacéuticas que comprenden rasagilina. Se ha aprobado una formulación de mesilato de rasagilina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson bien como monoterapia o bien como terapia complementaria junto a otros tratamientos. Véase, por ejemplo, AZILECT®, *Physicians' Desk Reference* 2009 (PRD, 63ª edición).

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

20 Existen, sin embargo, ciertos problemas asociados a la forma del mesilato de rasagilina disponible en el mercado. Por ejemplo, un problema en el uso de inhibidores de la monoamina oxidasa ("MAO") es el riesgo de crisis hipertensivas, denominadas frecuentemente "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 es causado por la inhibición de la MAO periférica. Una elevada concentración de MAO periférica se encuentra en el estómago.

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

30

Existe también un problema referente al potencial de formación de mesilatos de alquilo durante el tratamiento con la base libre de una sustancia farmacológica 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?" *Rugulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 45, 2006, páginas 79-90).

35 Los esfuerzos por abordar tales problemas y para mejorar la forma del mesilato de rasagilina disponible en el mercado se han descrito en la literatura. Por ejemplo, la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2006/057912 describe composiciones de rasagilina de disgregación oral; la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2006/014973 desvela composiciones de rasagilina de liberación retardada; la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2008/076348 desvela una forma sólida cristalina de la base de rasagilina; la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2008/076315 desvela la sal tanato de rasagilina. Otros esfuerzos por realizar determinadas mejoras se describen en la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2008/019871 y la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2008/131961.

40

45 Sin embargo, los esfuerzos previos no desvelan formulaciones tal y como las descritas en el presente documento, en particular las formulaciones que usan base de rasagilina sólida descritas en el presente documento. Los esfuerzos previos tampoco desvelan la sal citrato de la rasagilina o las ventajas de las formulaciones que usan la sal citrato de la rasagilina descritas en el presente documento.

Sumario de la invención

50 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 revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento de producción

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

La invención objeto proporciona también una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene base de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que es el ácido cítrico; y un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable.

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

10 La invención objeto proporciona igualmente un procedimiento para tratar un sujeto humano aquejado de 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 la memoria, síndrome de hiperactividad, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, enfermedad afectiva, esclerosis lateral

amiotrófica, síndrome de las piernas inquietas (SPI), pérdida de audición, atrofia multisistémica (AMS), glaucoma, enfermedad de Parkinson modificada y parálisis supranuclear progresiva (PSP), que comprende administrar al sujeto humano una cantidad del citrato de rasagilina o la composición descrita en el presente documento eficaz para tratar al sujeto humano.

15 **Descripción detallada 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 revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento de producción

20 a) preparar el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y/o ácido málico, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
b) revestir el núcleo con un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización adicional 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 adicional 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
- iii) mezclar las partículas con al menos un lubricante.

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

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

35 En otra realización adicional de la forma de dosificación, en la etapa i) del procedimiento la temperatura del aire de entrada es de 45 °C.

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

40 En otra realización adicional de la forma de dosificación, la etapa a) del procedimiento comprende adicionalmente una etapa de formación del núcleo mediante compresión.

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

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

45 La invención objeto proporciona también una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene base de rasagilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que es el ácido cítrico; y un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable.

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

50 En otra realización adicional de la forma de dosificación, la forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano proporciona un valor del ABC de rasagilina del 80-130 % del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en

forma de formulación de liberación inmediata.

En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación cuando se administra a un sujeto humano proporciona un valor del ABC de rasagilina del 80-125 % del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata.

- 5 En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano en estado posprandial proporciona un valor del ABC de rasagilina que es mayor que el de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata.

- 10 En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano proporciona una C_{max} de rasagilina del 80-145 % de la de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata.

En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano proporciona una C_{max} de rasagilina del 80-125 % de la de la dosificación correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata.

- 15 En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano en estado posprandial proporciona una C_{max} de rasagilina que es mayor que la de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata.

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

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

- 20 En otra realización adicional de la forma de dosificación, el antioxidante es ácido málico.

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

En otra realización adicional de la forma de dosificación, el núcleo está en forma de un comprimido.

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

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

En otra realización adicional de la forma de dosificación, el disgregante es almidón pregelatinizado.

En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la capa de revestimiento resistente al ácido comprende un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) y un plastificante.

- 30 En otra realización adicional de la forma de dosificación, en la capa de revestimiento resistente al ácido la relación del copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) con respecto al plastificante está entre 10 a 1 y 2 a 1.

En otra realización adicional de la forma de dosificación, en la capa de revestimiento la relación del copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) con respecto al plastificante es de aproximadamente 5 a 1.

En otra realización adicional de la forma de dosificación, el plastificante es citrato de trietilo.

- 35 En otra realización adicional de la forma de dosificación, la capa de revestimiento resistente al ácido comprende adicionalmente talco.

En otra realización adicional de la forma de dosificación, el revestimiento resistente al ácido es entre el 3 % y el 12 % en peso de la forma de dosificación.

- 40 En otra realización adicional de la forma de dosificación, el revestimiento resistente al ácido es de aproximadamente el 8 % en peso de la forma de dosificación.

En otra realización adicional de la forma de dosificación, el revestimiento resistente al ácido comprende dos capas de revestimiento.

En otra realización adicional de la forma de dosificación, la capa interna de las dos capas de revestimiento comprende hipromelosa.

- 45 En otra realización adicional de la forma de dosificación, la forma de dosificación es de menos de 150 mg en peso.

ES 2 564 317 T3

- En otra realización adicional de la forma de dosificación, la forma de dosificación, además de la base de rasagilina y el ácido cítrico, 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.
- 5 En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el contenido de rasagilina es de 1,0 mg.
- En otra realización adicional 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, 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 y acrilato de etilo, 1,25 mg de citrato de trietilo y 3,1 mg de talco extrafino.
- 10 En otra realización adicional 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 y acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extrafino.
- 15 En otra realización adicional 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 y acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extrafino.
- En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, el contenido de rasagilina es de 0,5 mg.
- 20 En otra realización adicional 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 y acrilato de etilo, 1,25 mg de citrato de trietilo y 3,1 mg de talco extrafino.
- 25 En otra realización adicional 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 y acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extrafino.
- 30 En otra realización adicional 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 y acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo y 1,9 mg de talco extrafino.
- En otra realización adicional de la forma de dosificación descrita en el presente documento, la forma de dosificación comprende adicionalmente 2,0 mg de un agente de revestimiento de color.
- 35 En otra realización adicional de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende la liberación de entre un 80 y un 100 % de rasagilina cuando se coloca en un aparato de cesta en 500 ml de un medio acuoso tamponado a un pH de 6,8, a 37 °C y a 75 revoluciones por minuto durante 20 minutos.
- En otra realización adicional de la forma de dosificación, la cantidad total de impurezas no polares es menor del 0,3 % en peso con respecto a la cantidad de rasagilina.
- 40 En otra realización adicional 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 respecto a la cantidad de rasagilina.
- En otra realización adicional 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 respecto a la cantidad de rasagilina.
- 45 En otra realización adicional de la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende, cuando la ingiere un sujeto humano, la consecución de una inhibición de la MAO-B sustancialmente la misma que la de la dosificación correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata.
- En una realización de la composición, la composición comprende adicionalmente base de rasagilina.
- En otra realización adicional de la composición descrita en el presente documento, la base de rasagilina está presente en una cantidad menor del 5 %, menor del 4 %, menor del 3 %, menor del 2 %, o menor del 1 % basada en el contenido total de rasagilina de la composición.
- 50 En otra realización adicional de la composición descrita en el presente documento, la base de rasagilina presente en la composición es base de rasagilina cristalina.

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

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

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

En otra realización adicional de la composición descrita en el presente documento, la composición comprende adicionalmente ácido esteárico.

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

- 15 La invención objeto proporciona igualmente un procedimiento para tratar un sujeto humano aquejado de 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 la memoria, síndrome de hiperactividad, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, enfermedad afectiva, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de las piernas inquietas (SPI), pérdida de audición, atrofia multisistémica (AMS), glaucoma, enfermedad de Parkinson modificada y parálisis supranuclear progresiva (PSP), que comprende administrar al sujeto humano una cantidad de la forma de dosificación descrita en el presente documento eficaz para tratar al sujeto humano.

- 20 En una realización del procedimiento, el sujeto padece vaciamiento gástrico retardado.

En otra realización del procedimiento, la etapa de administración es al sujeto humano en estado posprandial.

Cada una de las realizaciones descritas en el presente documento se puede combinar con cualquier otra realización descrita en el presente documento.

- 25 "Cualquier intervalo" divulgado en el presente documento, significa que todas las cantidades de unidades enteras, décimas y centésimas dentro del intervalo se desvelan específicamente como partes de la invención. Así, por ejemplo, de 0,01 mg a 50 mg significa que 0,02, 0,03... 0,09; 0,1, 0,2... 0,9; y las cantidades unitarias de 1, 2... 49 mg están incluidos como realizaciones de la invención.

Tal y como se usa en el presente documento, un ejemplo de formulación de rasagilina de liberación inmediata es un comprimido de AZILECT® que contiene mesilato de rasagilina.

- 30 Tal y como se usa en el presente documento, un polímero es una molécula grande compuesta por unidades estructurales de repetición unidas normalmente mediante enlaces químicos covalentes.

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

- 35 Tal y como se usa en el presente documento, un compuesto "aislado" es un compuesto que se ha separado de la mezcla de reacción bruta en la que se ha formado mediante un acto de aislamiento afirmativo. El acto de aislamiento supone necesariamente la separación del compuesto de otros compuestos conocidos de la mezcla de reacción bruta, con algunas impurezas, productos secundarios desconocidos y cantidades residuales de otros compuestos conocidos de la mezcla de reacción bruta cuya permanencia se permite. La purificación es un ejemplo de un acto de aislamiento afirmativo.
- 40

Tal y como se usa en el presente documento, una composición que "carece" de una entidad química significa que la composición contiene, si acaso, una cantidad de una entidad química que no se puede evitar tras un acto de aislamiento afirmativo que pretende separar la entidad química de la composición.

- 45 Tal y como se usa en el presente documento, "aproximadamente" en el contexto de un valor o un intervalo numérico significa $\pm 10\%$ del valor o intervalo numérico citado o reivindicado.

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

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

Los inhibidores de la MAO que inhiben selectivamente la MAO-B están desprovistos en gran parte del potencial que causa el "efecto queso". No obstante, existe la posibilidad de que un vaciamiento gástrico retardado del R-PAI pueda contribuir a este fenómeno. Por consiguiente, un objetivo en el desarrollo de las formulaciones de la presente invención era desarrollar una formulación con revestimiento entérico de liberación retardada que comprendiera rasagilina en una cantidad equivalente a 1 mg de base de rasagilina y que pudiera liberar el principio activo en el duodeno y/o el yeyuno, una vez pasado el estómago.

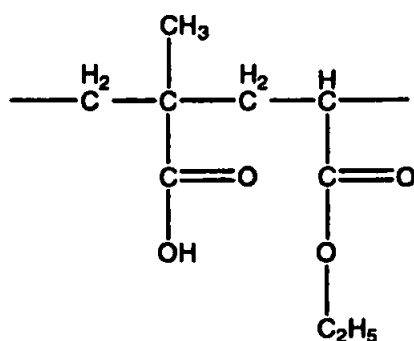
Durante el desarrollo de las formulaciones de la presente invención, se determinó que las formulaciones deberían cumplir los criterios de bioequivalencia para las formulaciones de mesilato de rasagilina de liberación inmediata conocidas (tal y como se divulga en el ejemplo 1, por ejemplo) en un estudio de bioequivalencia de dosis única en sujetos sanos. Estos criterios incluyen la similitud de la C_{max} y el ABC_{0-t} (área bajo la curva) dentro de un intervalo del 80-125 % en un intervalo de confianza del 90 % entre las nuevas formulaciones y las formulaciones de liberación inmediata conocidas. La diferencia entre las dos formulaciones debe ser evidente en los estudios de bioequivalencia como una diferencia del t_{max} . En otras palabras, el perfil farmacocinético medio de las formulaciones de la presente invención debe corresponder sustancialmente con el perfil farmacocinético medio de las formulaciones de la formulación de liberación inmediata conocida, con la excepción del t_{max} , que debe ser mayor para la formulación de liberación retardada que para la formulación de liberación inmediata.

La razón para intentar la correspondencia con la C_{max} y el ABC_{0-t} medias de la formulación de liberación inmediata conocida (es decir, para formular una formulación de liberación retardada que es bioequivalente) es que la eficacia de la formulación de liberación inmediata se ha demostrado, y es probable que la eficacia de la formulación esté relacionada con su C_{max} y/o su ABC media. (*Arch Neurol.* 2002; 59:1937-1943.)

A fin de conseguir este objetivo, el desarrollo se dirigió hacia comprimidos de revestimiento entérico que tuvieran un núcleo que se disgregara rápidamente con un revestimiento entérico que permitiera la liberación de la rasagilina en un intervalo muy específico de pH. Este intervalo específico de pH evitaría que la formulación liberara rasagilina en el estómago, y permitiría que la formulación liberara rasagilina rápidamente en las condiciones fisiológicas del intestino.

En la publicación de la solicitud internacional PCT n.º WO 2006/014973, se desvelaban formulaciones farmacéuticas de mesilato de rasagilina de liberación retardada. En las formulaciones desveladas (Ejemplo 1, 2 y 4) se usó una dispersión al 30 % del copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1), conocida como Eudragit® L-30 D-55. Como es evidente a partir del documento WO 2006/014973, estas formulaciones eran ciertamente formulaciones de liberación retardada, según se observó por sus perfiles de disolución y los datos *in vivo*, sin embargo, su perfil farmacocinético, en términos de la C_{max} media no se correspondía con el perfil farmacocinético de las formulaciones de mesilato de rasagilina de liberación inmediata.

La dispersión al 30 % del 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 en forma de una dispersión acuosa, bien sobre comprimidos bien sobre esferas, evita la disolución de la composición de revestimiento a un pH bajo ácido. La estructura de este polímero es tal como sigue:



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

Cuando se usa este excipiente en una dispersión acuosa o en una solución orgánica y se forma en un revestimiento 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 desear quedar ligado a teoría alguna, es posible que estas formulaciones del estado de la técnica empiecen a disolverse en el pH más bajo del estómago, quizás en presencia de comida que puede elevar el pH del estómago, y continúen disolviéndose durante un período de tiempo prolongado en el duodeno y el yeyuno. El período de disolución prolongado podría explicar por qué la C_{max} de estas formulaciones del estado de la técnica era significativamente menor que la C_{max} de las formulaciones de liberación inmediata con las que se compararon.

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

1. Transporte al sitio en el que el pH es suficientemente elevado como para iniciar la liberación desde la forma de dosificación;
2. Disolución del revestimiento; y
3. Disgregación y liberación del fármaco desde el núcleo.

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

Las composiciones de liberación retardada de la presente invención se pretende que soporten condiciones de pH de 6,0 y se pretende que liberen el principio activo solamente por encima de ese pH. Este pH específico se selecciona con el fin de conseguir minimizar cualquier posible disolución de las composiciones farmacéuticas de la invención en el estómago en estado posprandial y permitir una rápida disolución de las composiciones farmacéuticas de la invención después del estómago, en el duodeno y/o el yeyuno. La capacidad de una formulación farmacéutica para entrar en el duodeno antes de liberar la rasagilina y posteriormente para liberar la rasagilina rápidamente después del estómago proporciona un perfil farmacocinético y, específicamente, una C_{max} y un ABC_{0-t} , similares a las de la formulación de liberación inmediata conocida.

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

Además, la presente invención proporciona una solución al problema de la inhibición de la MAO periférica al proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprenden rasagilina que están adaptadas para inhibir la liberación o la absorción de la rasagilina en el estómago (es decir, para retardar la liberación de rasagilina hasta que al menos una porción de la forma de dosificación haya atravesado el estómago). Esto evita o minimiza la absorción de la rasagilina en el estómago, evitando o minimizando así el potencial efecto queso.

La forma de dosificación farmacéutica puede estar compuesta por un excipiente resistente al 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 al ácido puede revestir la rasagilina en forma de una cápsula de gelatina blanda o dura, una cápsula, o un comprimido con revestimiento entérico. "Revestimiento entérico" en el contexto de la presente invención, es un revestimiento que evita la disolución de un principio activo en el estómago. Esto se determina midiendo la disolución de la forma de dosificación farmacéutica en solución ácida, tal y como se define en los procedimientos de la USP. Incluso en formas de dosificación farmacéuticas entéricas, parte de la forma de dosificación puede disolverse en el estómago; sin embargo, la forma de dosificación aún puede considerarse entérica según las normas de la USP.

En todos sus aspectos, la presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas útiles para el tratamiento de una afección seleccionada de entre el 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 la memoria, síndrome de hiperactividad, trastorno de déficit de atención, esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, enfermedad afectiva, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de las piernas inquietas (SPI), pérdida de audición, atrofia multisistémica (AMS), glaucoma, enfermedad de Parkinson modificada y parálisis supranuclear progresiva (PSP), pero con un riesgo reducido de inhibición de la MAO periférica que va asociada normalmente a la administración de rasagilina con formas de dosificación oral conocidas.

Ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular las formas de dosificación oral de la presente invención se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 6.126.968 de Peskin y col., publicada el 3 de octubre de 2000. Técnicas y composiciones para fabricar formas de dosificación útiles en la presente invención se describen, por ejemplo, en las siguientes referencias: *7 Modern Pharmaceutics*, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editores, 1979); *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman y col., 1981); Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 2ª edición (1976); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); *Advances in Pharmaceutical Sciences* (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); *Advances in Pharmaceutical Sciences* Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Serie 36* (James McGinity, Ed., 1989); *Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); *Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology*; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); *Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical*

Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

5 Las formas de dosificación farmacéuticas se pueden preparar en forma de medicamentos para su administración por vía oral, parenteral, rectal o transdérmica. Formas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras revestidas o comprimidas, grageas, sobrecitos, cápsula de gelatina blanda o dura, comprimidos sublinguales, jarabes y suspensiones; para administración parenteral la invención proporciona ampollas o viales que incluyen una solución acuosa o no acuosa o una emulsión; para administración rectal la invención proporciona supositorios con vehículos hidrófilos o hidrófobos; para administración tópica en forma de pomadas; y para administración transdérmica la invención proporciona sistemas de liberación adecuados conocidos en la técnica.

10 Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo, agentes fundentes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, antioxidantes, agentes de tamponado, agentes quelantes, cargas y plastificantes adecuados. Por ejemplo, para administración oral en la forma de dosificación unitaria de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como la gelatina, el agar, el almidón, la metil celulosa, el fosfato dicálcico, el sulfato cálcico, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y similares. Aglutinantes adecuados incluyen el almidón, la gelatina, azúcares naturales tales como el almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como la goma arábica, la goma tragacanto o el alginato sódico, la povidona, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, ceras y similares. Como antioxidantes se incluyen el ácido ascórbico, el ácido fumárico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido gálico y sus sales y ésteres, el hidroxianisol butilado, el ácido edítico. Lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen el oleato sódico, el estearato sódico, el benzoato sódico, el acetato sódico, el ácido esteárico, el fumarato sódico de estearilo, el talco y similares. Como disgregantes se incluyen, sin limitación, el almidón, la metil celulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano, la croscarmelosa sódica, el glicolato sódico de almidón y similares; plastificantes adecuados incluyen la triacetina, el citrato de trietilo, el sebacato de dibutilo, el polietilenglicol y similares.

25 Un tipo de formas de dosificación oral de la presente invención se refiere a formulaciones de liberación retardada. Tales formulaciones pueden estar compuestas por un excipiente resistente al ácido que evita que la forma de dosificación, o partes de la misma, esté en contacto con el medio ácido del estómago. El excipiente resistente al ácido puede revestir la rasagilina en forma de una cápsula de gelatina, una cápsula, o un comprimido con revestimiento entérico. "Revestimiento entérico" en el contexto de la presente invención, es un revestimiento que evita la disolución de un principio activo en el estómago. 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.

30 Otro tipo de formas de dosificación oral de la presente invención se refieren a formulaciones de disgregación rápida que proporcionan un medio para evitar la absorción de la rasagilina en el estómago, y para eliminar la necesidad de deglución de comprimidos, mediante la absorción de la rasagilina en el cuerpo antes de alcanzar el estómago. Tal absorción de la rasagilina se puede conseguir mediante el contacto con las membranas mucosas bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. Para conseguir esto, las formulaciones de disgregación rápida se diseñaron para que se dispersaran rápidamente en la boca a fin de permitir un contacto máximo de la rasagilina con las membranas mucosas bucal, sublingual, faríngea y/o esofágica. Ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular tales formulaciones de disgregación 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.

35 Otras composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen parches transdérmicos. Los parches transdérmicos son parches adhesivos medicinales colocados sobre la piel para suministrar una dosis de liberación gradual de medicación a través de la piel y al torrente sanguíneo. Se puede suministrar una amplia variedad de productos farmacéuticos a través de los parches transdérmicos. Algunos productos farmacéuticos de deben combinar con otras sustancias, por ejemplo, alcohol, para aumentar su capacidad de penetración de la piel. Los parches transdérmicos tienen varios componentes importantes, incluyendo un revestimiento para proteger al parche durante el almacenado, el fármaco, adhesivo, una membrana (para controlar la liberación del fármaco desde el reservorio), y un soporte para proteger el parche del medio exterior. Los dos tipos más comunes de parches transdérmicos son los tipos de matriz y de reservorio. (Wikipedia; y Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, 2000)

50 En los parches de tipo reservorio, se combina un fármaco con un líquido inerte, no volátil, tal como un aceite mineral, mientras que en los parches de tipo matriz se dispersa un fármaco en una matriz polimérica lipófila o hidrófila tal como polímeros vinílicos o acrílicos. Se usan polímeros adhesivos, tales como el poliisobutileno, para mantener el parche en su sitio sobre la piel. (Stanley Scheindlin, (2004) "Transdermal Drug Delivery: PAST, PRESENT, FUTURE," *Molecular Interventions*, 4:308-312)

60 La mayor limitación de la liberación de fármacos por vía transdérmica es la propiedad de barrera intrínseca de la piel. Se añaden con frecuencia promotores de la penetración a formulaciones transdérmicas de fármaco para alterar la superficie de la piel y provocar un suministro más rápido del fármaco. Potenciadores de la penetración normales

incluyen alcoholes de alto punto de ebullición, dioles, ésteres de ácidos grasos, ácido oleico y disolventes basados en glicéridos, y se añaden habitualmente a una concentración de un 1 a un 20 por ciento (p/p). (Melinda Hopp, "Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products," *Drug Delivery*)

5 El aparato de tipo cesta usados en la presente invención es el aparato 1 descrito en la Farmacopea de Estados Unidos, 29ª edición (2006), capítulo 711. El aparato está construido tal como sigue:

10 El ensamblaje consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto fabricado en vidrio u otro material inerte transparente; un motor; un eje impulsor metálico; y una cesta cilíndrica. El recipiente está sumergido parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente o está dispuesto dentro de una camisa calefactora. El baño de agua o la camisa calefactora permite mantener la temperatura dentro del
15 recipiente a $37 \pm 0,5$ durante el ensayo y mantener el fluido del baño en movimiento suave y constante. Ninguna parte del ensamblaje, incluyendo el medio en el que se coloca el ensamblaje, contribuye de modo significativo al movimiento, agitación o vibración más allá de los debidos al elemento de agitación rotatorio. Es preferente un aparato que permita la observación de la muestra de ensayo y el elemento de agitación durante el ensayo. El recipiente es cilíndrico, con un fondo semiesférico y con una de las siguientes dimensiones y capacidades: para una capacidad nominal de 1 l, la altura es de 160 mm a 210 mm y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; para una capacidad nominal de 2 l, la altura es de 280 mm a 300 mm y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; y para una capacidad nominal de 4 l, la altura es de 280 mm a 300 mm y su diámetro interno es de 145 mm a 155 mm. Sus lados tienen un reborde en su parte superior. Se puede usar una cubierta ajustada para retardar la evaporación. El eje impulsor se coloca de modo que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto desde
20 el eje vertical del recipiente y gire suavemente y sin oscilaciones significativas. Se usa un dispositivo de regulación de la velocidad que permite poder seleccionar la velocidad de rotación del eje impulsor y mantenerla a la velocidad especificada en la monografía individual, dentro de un ± 4 %. Los componentes del eje impulsor y de la cesta del elemento de agitación se fabrican en acero inoxidable tipo 316 o equivalente.

25 A menos que se especifique de otro modo en la monografía individual, se usa una tela de malla 40. Se puede usar una cesta con un revestimiento de oro de 2,5 μm de grosor. La unidad de dosificación se coloca en una cesta seca al inicio de cada ensayo. La distancia entre el fondo interior del recipiente y la cesta se mantiene a 25 ± 2 mm durante el ensayo.

30 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 llevar a cabo el procedimiento en un entorno con baja radiación UV, preferentemente en un entorno sin ninguna radiación UV.

La invención objeto pretende también incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos desvelados en el presente documento. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen el tritio y el deuterio. Los isótopos del carbono incluyen el C-13 y el C-14.

35 Se ha de apreciar que cualquier notación de un carbono en las estructuras a lo largo de esta solicitud, cuando se usa sin una notación adicional, se pretende que represente todos los isótopos del carbono, tales como el ^{12}C , el ^{13}C o el ^{14}C . Además, cualquier compuesto que contiene ^{13}C o ^{14}C puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento.

40 Se ha de apreciar que cualquier notación de un hidrógeno en las estructuras a lo largo de esta solicitud, cuando se usa sin una notación adicional, se pretende que represente todos los isótopos del hidrógeno, tales como el ^1H , el ^2H o el ^3H . Además, cualquier compuesto que contiene ^2H o ^3H puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento. Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos desvelados en el presente documento usando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar de reactivos sin marcar.

45 La invención se comprenderá mejor a partir de los detalles experimentales que siguen a continuación. Sin embargo, un experto en la materia apreciará fácilmente que los procedimientos específicos y los resultados analizados son meramente ilustrativos de la invención, tal y como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen después.

50 Detalles experimentales

Ejemplo 1. Comprimidos de rasagilina de liberación inmediata

Se prepararon comprimidos de rasagilina de liberación inmediata usando los ingredientes enumerados en la 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 comprimido núcleo		105	210

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

Ejemplo 2. Núcleos de comprimido de base de rasagilina

10 Se realizó un intento para formular núcleos de comprimido que tuvieran un perfil farmacocinético (C_{max} y ABC) similar al de la formulación de liberación inmediata del ejemplo 1.

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

Se prepararon cinco formulaciones preliminares de base de rasagilina en forma de API usando una técnica de formación de comprimidos convencional basada en la formulación de rasagilina de liberación inmediata del Ejemplo 1. Se añadieron diferentes reactivos a fin de estabilizar el API en la formulación.

20 Tabla 2: Composiciones de núcleos de comprimido de base de rasagilina:

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

ES 2 564 317 T3

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

Los resultados de estabilidad de las cinco formulaciones (mezclas finales) se simularon en estudios de estabilidad a corto plazo en condiciones aceleradas y a temperatura ambiente. Los resultados de estabilidad, el contenido de cada formulación y los resultados de disolución de los comprimidos que se comprimieron usando un punzón simple se presentan en las tablas siguientes.

5

Composición 1

Mg/comp	Materias primas		Resultados del ensayo de estabilidad (%)			
			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 impurezas (%)			
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	Impurezas totales	< 0,04 (LD)	< 0,04 (LD)	< 0,1 (LC)	< 0,2 (LC)
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
116,42	Peso total					

Composición 2

Mg/comp	Materias primas		Resultados del ensayo de estabilidad (%)			
			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 impurezas (%)			
0,3	Aerosil 200		Tiempo 0	2 semanas 25 °C	2 semanas 40 °C	1 mes 40 °C
10,0	Almidón NF/EP	Impurezas totales	< 0,1 (LC)	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					

10

ES 2 564 317 T3

Composición 3

Mg/comp	Materias primas		Resultados del ensayo de estabilidad (%)			
			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 impurezas (%)			
80,0	Manitol USP/EP		Tiempo 0	2 semanas 25 °C	2 semanas 40 °C	1 mes 40 °C
0,3	Aerosil 200	Impurezas totales	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					

Composición 4

Mg/comp	Materias primas		Resultados del ensayo de estabilidad (%)			
			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 impurezas (%)			
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	Impurezas totales	< 0,04 (LD)	< 0,04 (LD)	< 0,1 (LC)	< 0,2 (LC)
0,3	Aerosil 200					
2,0	Ácido esteárico					
2,0	Talco					
116,4	Peso total					

5

Composición 5

Mg/comp	Materias primas		Resultados del ensayo de estabilidad (%)			
			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 impurezas (%)			
80,0	Manitol USP/EP		Tiempo 0	2 semanas 25 °C	2 semanas 40 °C	1 mes 40 °C

(continuación)

Mg/comp	Materias primas		Resultados del ensayo de estabilidad (%)			
			Tiempo 0	2 semanas 25 °C	2 semanas 40 °C	1 mes 40 °C
0,3	Aerosil 200	Impurezas totales	< 0,1 (LC)	< 0,1 (LC)	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

5

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:

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

10 **Ejemplo 3. Preparación de comprimidos con revestimiento entérico de liberación retardada con ácido cítrico**

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

Se identificó la formación de citrato de rasagilina en el comprimido que se preparó tal y como se describe en este ejemplo.

15

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

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

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante/Estabilizante	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 comprimido núcleo		117,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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 el manitol, la mitad de la cantidad de Aerosil, el almidón pregelatinizado y el 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 I de la cuchilla.

II. Granulación en húmedo

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

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

III. Secado en lecho fluidizado

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

IV. Molido:

- 20 El granulado seco y la cantidad residual de Aerosil se molieron a través de un granulador oscilante con pantalla de 0,6 mm en un contenedor de almacenado.
- El granulado molido se pesó posteriormente.

V. Mezclado final:

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

1. La mezcla se mezcló durante 5 minutos.
2. Se obtuvo la mezcla final y se determinó el rendimiento en porcentaje.
- 5 3. La mezcla final se almacenó en un envase usando una bolsa interna de polietileno transparente y una bolsa externa de polietileno negra. Se colocaron dos almohadas de gel de sílice entre las dos bolsas de polietileno.
4. Se tomaron muestras para un ensayo de uniformidad del mezclado.

VI. Compresión de los comprimidos:

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

- 10 La realización de pruebas de control durante el procedimiento para los comprimidos incluía el peso promedio, el peso individual, el grosor, la dureza, la friabilidad y la disgregación.

Las especificaciones del control durante el procedimiento para comprimidos de 1 mg de base de rasagilina LR son:

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

Se pesaron los comprimidos y se determinó el rendimiento en porcentaje.

VII. Sub-revestimiento:

- 15 Los núcleos de los comprimidos se revistieron en primer lugar con hipromelosa (Pharmacoat 606®) en forma de pre-revestimiento, y después se revistieron con copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de etilo [1:1] (Eudragit® L-30D-55, dispersión al 30 % de Eudragit® L100-55) para evitar cualquier posible interacción entre la base de rasagilina del núcleo y el polímero Eudragit L.

1. Preparación de la solución de Pharmacoat 606®:

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

2. Pre calentamiento:

- 25 Los núcleos de comprimido se dispusieron en una bandeja de revestimiento de un dispositivo de revestimiento (Ohara). Los comprimidos se calentaron a una temperatura del aire de entrada de 50 °C (45 °C a 55 °C) y a una temperatura del aire de salida de 45-50 °C.

3. Procedimiento de pulverizado:

- 30 Los núcleos de comprimido se pulverizaron con solución de hipromelosa en la bandeja de revestimiento del dispositivo de revestimiento (Ohara). La temperatura del aire de entrada era de 50 °C; la temperatura del aire de salida era de 35 °C. La velocidad de la bandeja se fijó en 16 r.p.m. (puede variar de 14 a 18 r.p.m.). La velocidad de pulverización fue de 15-35 g/min. Los comprimidos se secaron durante 1 hora con una temperatura del aire de entrada de 45 °C (el intervalo de temperaturas es 40 °C - 50 °C).

VIII. Revestimiento entérico:

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

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

2. Pre calentamiento:

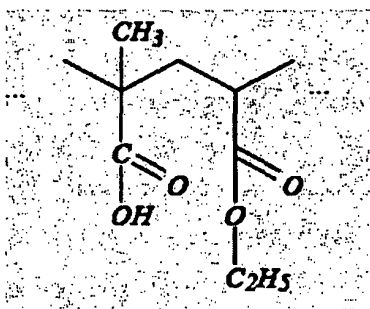
Los comprimidos previamente revestidos se dispusieron en una bandeja de revestimiento de un dispositivo de

revestimiento Ohara. Los comprimidos se calentaron a una temperatura del aire de entrada de 50 °C (45 °C a 55 °C) y a una temperatura del aire de salida de 45 °C (40 °C a 50 °C).

3. Procedimiento de pulverizado:

5 Los comprimidos se pulverizaron con la dispersión en una bandeja del dispositivo de revestimiento Ohara. La temperatura del aire de entrada estaba en el intervalo de 40 °C - 50 °C, la temperatura del aire de salida estaba en el intervalo de 30 °C - 40 °C. La velocidad de la bandeja se fijó en 16 r.p.m. en un intervalo de 14 a 18 r.p.m., y la velocidad de pulverización fue de 5-20 g/min. Los comprimidos se secaron durante 2 horas. La temperatura del aire de entrada era de 50 °C a la velocidad mínima de la bandeja.

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



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

Esta formulación se preparó usando etapas similares a las descritas en el Ejemplo 3a.

15 Tabla 3b: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

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

Esta formulación se preparó usando etapas similares a las descritas en el Ejemplo 3a.

Tabla 3c: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido cítrico	Antioxidante/Estabilizante	1,6
Manitol	Carga	80,34
Aerosil	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 comprimido núcleo		117,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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		

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

Esta formulación se preparó usando etapas similares a las descritas en el Ejemplo 3a.

Tabla 3d: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	10,5
Ácido cítrico	Antioxidante/Estabilizante	1,6
Manitol	Carga	45,5
Aerosil	Agente de flujo	0,4
Almidón NF	Aglutinante	5,0
Almidón, pregelatinizado (STA-RX 1500)	Disgregante	20,0
Talco	Lubricante	1,5
Ácido esteárico	Lubricante	1,5
Peso total del comprimido núcleo		76,0

(continuación)

<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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 disolución de los comprimidos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3a

Se ensayaron los comprimidos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3a para determinar el perfil de disolución en diversos medios según procedimientos de la USP. Los datos que siguen representan el promedio para 4 comprimidos.

5

El % de rasagilina liberada de las tablas siguientes es relativo a un patrón que es 1 mg de rasagilina.

Núcleos de comprimido

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - HCl 0,1 N, 75 r.p.m., 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
Media de los %	104	105	105	105

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - Tampón fosfato, 75 r.p.m., 37 °C

	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
Media de los %	98	99	99	100
% DER	1,9	2,0	2,0	2,2

10 Comprimidos sub-revestidos:

Perfil de disolución (% de rasagilina liberada) - HCl 0,1 N, 75 r.p.m., 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
Media de los %	105	105	105	106
% DER	2,5	2,3	2,3	2,3

Comprimidos revestidos:

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

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

	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
Media de los %	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
Media de los %	0	35	93	96	96	96
% DER			2,2	1,3	1,3	1,2

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

	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min	90 min
Media de los %	11	92	95	95	94	94
% DER		3,7	1,6	1,6	1,5	1,6

10

Discusión:

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

15 Durante el desarrollo de las formulaciones de la presente invención, se determinó que las formulaciones debían cumplir los criterios de bioequivalencia para las formulaciones de mesilato de rasagilina de liberación inmediata conocidas (tal y como se desvela en el ejemplo 1) en un estudio de bioequivalencia de dosis única en sujetos sanos. Estos criterios incluyen la similitud de C_{max} y/o ABC_{0-t} (área bajo la curva) dentro de un intervalo del 80-125 % en un intervalo de confianza del 90 % entre las nuevas formulaciones y las formulaciones de liberación inmediata conocidas. La diferencia entre las dos formulaciones debe ser evidente en los estudios de bioequivalencia como una diferencia del t_{max} . En otras palabras, el perfil farmacocinético medio de las formulaciones de la presente invención debe corresponder sustancialmente con el perfil farmacocinético medio de las formulaciones de la formulación de liberación inmediata conocida, con la excepción del t_{max} , que debe ser mayor para la formulación de liberación retardada que para la formulación de liberación inmediata.

25 La razón para intentar la correspondencia con la C_{max} y el ABC_{0-t} medias de la formulación de liberación inmediata conocida (es decir, para formular una formulación de liberación retardada que es bioequivalente) es que la eficacia de la formulación de liberación inmediata se ha demostrado, y es probable que la eficacia de la formulación esté relacionada con su C_{max} y/o su ABC_{0-t} media. (*Arch Neurol.* 2002; 59:1937-1943.)

30 A fin de conseguir este objetivo, el desarrollo se dirigió hacia comprimidos de revestimiento entérico de liberación retardada que tuvieran un núcleo que se disgregara rápidamente con un revestimiento entérico que permitiera la liberación de la rasagilina en un intervalo muy específico de pH. Este intervalo específico de pH evitaría que la formulación liberara rasagilina en el estómago en estado posprandial, y permitiría que la formulación liberara rasagilina rápidamente en las condiciones fisiológicas del intestino tras el estómago.

35 Aunque los comprimidos del Ejemplo 3a estaban revestidos con un revestimiento entérico que comprendía el copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, al igual que las composiciones de la publicación de la solicitud PCT WO 2006/014973, los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 3a fueron capaces de resistir un pH de 6,0 e inferior, mientras que la composición de WO 2006/014973 no.

40 La diferencia de los perfiles de disolución radica en el hecho de que la formulación del núcleo contenía una gran cantidad de disgregante y la película entérica tenían una menor proporción de polímero con respecto al plastificante usado en la composición de la invención. La relación del polímero con respecto al plastificante entre 10:1 y 2:1, y específicamente de 5:1, permite unos 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 de las formulaciones de liberación inmediata actualmente comercializadas.

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

- 5 Se ensayó la estabilidad de los comprimidos con revestimiento entérico producidos usando formulaciones que contenían ácido cítrico en diferentes condiciones de almacenado. Los resultados se resumen a continuación.

Resultados de estabilidad (condiciones aceleradas):

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

La tabla siguiente muestra el perfil de disolución para comprimidos con revestimiento entérico tras diferentes periodos de almacenado.

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

Periodo de almacenado (meses)	Perfil de disolución tras diferentes periodos de almacenado (% 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 de la tabla anterior es relativo a un patrón que es 1 mg de rasagilina.

- 15 Las tablas siguientes muestran los resultados analíticos para diferentes lotes de comprimidos con revestimiento entérico en diversas condiciones de almacenado.

Comprimidos revestidos - Lote 1

Condiciones		% Ensayo	Impurezas totales (%)
T = 0		101,5	< LD
40 °C, 75 HR	1 mes	101,1	< LD
	2 meses	105,4	0,3 %
	3 meses	104,5	0,4 %
	4 meses	100,9	0,4 %
25 °C, 60 HR	1 mes	104,7	< LD
	3 meses	106,2	< LD

Comprimidos revestidos - Lote 2

Condiciones		% Ensayo	Impurezas totales (%)
T = 0		98,6	< LD
40 °C, 75 HR	1 mes	99,1	0,05 %
	2 meses	96,3	0,1 %
	3 meses	95,6	0,2 %
	4 meses	96,6	0,3 %
30 °C, 65 HR	1 mes	99,8	< LD
	2 meses	98,4	< LD
	3 meses	96,5	< LD

(continuación)

Condiciones		% Ensayo	Impurezas totales (%)
25 °C, 60 HR	1 mes	98,4	< LD
	2 meses	95,8	< LD
	3 meses	96,2	< LD

Comprimidos revestidos - Lote 3

Condiciones		% Ensayo	Impurezas totales (%)
T = 0		100,3	< LD
40 °C, 75 HR	1 mes	100,3	< LD
40 °C, 75 HR	2 meses	102,0	< LD
40 °C, 75 HR	3 meses		< 0,28
30 °C, 65 HR	3 meses		< 0,08
25 °C, 60 HR	1 mes	101,2	< LD
25 °C, 60 HR	2 meses	102,1	< LD
25 °C, 60 HR	3 meses		< 0,08

5

Impurezas N-(2-cloroalil)-1(R)-aminoindano (2-C1-AAI)

Lote n.º	Contenido de 2-CI-AAI, %
1	LT 0,00004
2	LT 0,00004

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

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

10 Tabla 6a: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido málico	Antioxidante/Estabilizante	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 comprimido núcleo		117,2
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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:

- 5 Se colocaron el manitol, la mitad de la cantidad de Aerosil, el almidón pregelatinizado y el 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 II de la cuchilla.

II. Granulación en húmedo:

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

- 10 Se añadió base de rasagilina con agitación durante aproximadamente 15 minutos. Se continuó la agitación hasta que se observó una solución transparente.

- 15 La solución se añadió a un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a velocidad II del mezclador y II de la cuchilla. Se añadió una cantidad extra de agua al mezclador de granulación de alto cizallamiento y la solución se mezcló durante 2 minutos adicionales a velocidad II del mezclador y II de la cuchilla.

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

III. Secado en lecho fluidizado

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

IV. Molido:

20 El granulado seco se molió con la cantidad residual de Aerosil a través de un granulador oscilante con pantalla de 0,6 mm en un contenedor de almacenado.

Se pesó el granulado molido.

V. Mezclado final:

- 25 1. Se tamizaron el ácido esteárico y el talco a través de una pantalla de malla 50 y se transfirieron al cono en Y o tolva.
2. La mezcla se mezcló durante 5 minutos.
3. La mezcla final se almacenó en un envase usando una bolsa interna de polietileno transparente y una bolsa externa de polietileno negra. Se colocaron dos almohadas de gel de sílice entre las dos bolsas de polietileno.
30 4. Se tomaron muestras para un ensayo de uniformidad del mezclado.

VI. Compresión de los comprimidos:

Se preparó una máquina de compresión de comprimidos con los punzones de 6,0 mm designados. El diámetro del punzón puede variar en un $\pm 10\%$.

- 35 La realización de pruebas de control durante el procedimiento para los comprimidos incluía el peso promedio, el peso individual, el grosor, la dureza, la friabilidad y la disgregación.

Las especificaciones del control durante el procedimiento para los núcleos de comprimido de 1 mg de base de rasagilina LR son:

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

Los núcleos de comprimido se pesan y se calcula el rendimiento en porcentaje.

VII. Sub-revestimiento:

5 Los núcleos de los comprimidos se revistieron en primer lugar con hipromelosa (Pharmacoat 606) en forma de pre-revestimiento, y después con copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de etilo [1:1] (Eudragit® L-30D-55, dispersión al 30 % de Eudragit® L100D-55) para evitar cualquier posible interacción entre la base de rasagilina del núcleo y el polímero Eudragit L.

1. Preparación de la solución de Pharmacoat 606:

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

2. Pre calentamiento:

Los núcleos de comprimido se dispusieron en una bandeja de revestimiento de un dispositivo de revestimiento Ohara y los comprimidos se calentaron a una temperatura del aire de entrada de 50 °C (45° a 55 °C) y a una temperatura del aire de salida de 40° a 50 °C.

15 3. Procedimiento de pulverizado:

20 Los núcleos de comprimido se pulverizaron con solución en una bandeja de revestimiento de un dispositivo de revestimiento Ohara. La temperatura del aire de entrada era de 50 °C (en el intervalo de 40-50 °C); la temperatura del aire de salida estaba en el intervalo de 30 °C - 40 °C. La velocidad de la bandeja se fijó en 16 r.p.m. en el intervalo de 14 -18 r.p.m; la velocidad de pulverización fue de 15-35 g/min. Los comprimidos se secaron durante 1 hora con una temperatura del aire de entrada de 45 °C (en el intervalo de 40-50 °C).

VIII. Revestimiento entérico

La formulación de comprimido de producto farmacológico sub-revestido de rasagilina descrita en la sección previa se usó para el revestimiento entérico.

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

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

Se añadió el Eudragit® L100-55 a la suspensión de citrato de trietilo/talco, se filtró y se agitó hasta la continuación del procedimiento.

2. Pre calentamiento:

30 Los núcleos de comprimido se dispusieron en una bandeja de revestimiento de un dispositivo de revestimiento Ohara y los comprimidos se calentaron a una temperatura del aire de entrada de 50 °C (45° a 55 °C) y a una temperatura del aire de salida de 45 °C (40° a 50 °C).

2. Procedimiento de pulverizado:

35 Los comprimidos se pulverizaron con la dispersión en una bandeja de un dispositivo de revestimiento Ohara. La temperatura del aire de entrada era de 45 °C; la temperatura del aire de salida era de 35 °C (en el intervalo de 30 °C - 40 °C). La velocidad de la bandeja se fijó en 16 r.p.m. (en el intervalo de 14 a 18 r.p.m.), y la velocidad de pulverización fue de 5-20 g/min. Los comprimidos se secaron durante 2 horas; con una temperatura del aire de entrada de 50 °C (en el intervalo de 45-55 °C) a la velocidad mínima de la bandeja.

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

Esta formulación se preparó usando etapas similares a las descritas en el Ejemplo 6a.

Tabla 6b: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido málico	Antioxidante/Estabilizante	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 comprimido núcleo		76,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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		

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

Esta formulación se preparó usando etapas similares a las descritas en el Ejemplo 6a.

Tabla 6c: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido málico	Antioxidante/Estabilizante	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	12,0
Peso total del comprimido núcleo		117,0

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	13,1
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 6d. Preparación de un comprimido de 0,5 mg de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

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

Tabla 6d: composición de un comprimido de base de rasagilina con revestimiento entérico de liberación retardada

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido málico	Antioxidante/Estabilizante	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 comprimido núcleo		76,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat® 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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 de referencia 7. Resultados de estabilidad de los comprimidos preparados de acuerdo con el Ejemplo 6a

10 Se ensayó la estabilidad de comprimidos con revestimiento entérico producidos usando formulaciones que contenían ácido málico en diferentes condiciones de almacenado. Los resultados se resumen a continuación.

ES 2 564 317 T3

Resultados de estabilidad (condiciones aceleradas):

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

- 5 Las tablas siguientes muestran los resultados analíticos para los comprimidos en diversas condiciones de almacenado.

Núcleos de comprimido:

Condiciones		Ensayo (%)	Impurezas totales
T = 0		101,2	< LD
40 °C, 75 HR	1 mes	101,1	0,1
	2 meses	98,3	0,3
	3 meses	93,3	0,5
	4 meses	93,1	0,4
30 °C, 65 HR	1 mes	101,4	< LD
	2 meses	101,9	< LC
	3 meses	98,3	< LC
25 °C, 60 HR	1 mes	101,5	< LD
	2 meses	102,0	< LC
	3 meses	100,3	< LC

Comprimidos con revestimiento entérico

Condiciones		% Ensayo	Impurezas totales
T = 0		98,2	< LC
40 °C, 75 HR	1 mes	100,5	0,2
	2 meses	96,4	0,3
	3 meses	96,6	0,5
30 °C, 65 HR	1 mes	98,2	< LC
	2 meses	100,2	< LC
	3 meses	101,0	0,1
25 °C, 60 HR	1 mes	101,5	< LC
	2 meses	96,7	< LC
	3 meses	99,5	< LC

10

Impurezas N-(2-cloroalil)-1(R)-aminoindano (2-C1-AAI)

Lote n.º	Contenido de 2-C1-AAI, %
1	< 0,00004

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

Materias primas	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

(continuación)

Materias primas	mg/comprimido	Porcentaje
Parte II		
Manitol	48,5	60,63
Aerosil 200	0,18	0,22
Almidón NF/ BP	6,1	7,62
Almidón pregelatinizado NF/EP	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

La composición anterior se puede usar también para preparar comprimidos de base de rasagilina con ácido málico, sustituyendo el ácido cítrico por la misma cantidad de ácido málico.

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

mg/comprimido	Materias primas	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 la solución de granulación

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

II. Preparación de la granulación

- 15 1. Pesarse el manitol, el Aerosil 200, el almidón y el almidón pregelatinizado y transferir todos los excipientes a un dispositivo Diosna P-6 (Diosna) y mezclar durante 1 minuto con el mezclador en I (270 r.p.m.)
2. Mezclar el excipiente durante 1 minuto adicional con el mezclador en I (270 r.p.m.) y la cuchilla en I (1500 r.p.m.)
3. Añadir la solución de granulación en el Diosna P-6 (Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador en
- 20 II (540 r.p.m.) y la cuchilla en II (2200 r.p.m.)
4. Aclarar el vaso después de la solución de granulación con 46,563 g de agua purificada y añadirlo al Diosna P-6 (Diosna).
5. Mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II (540 r.p.m.) y la cuchilla en II (2200 r.p.m.).
- 25 6. Transferir el granulado obtenido a un dispositivo Glatt 1.1 (lecho fluidizado) para secarlo a una temperatura del aire de entrada de 37 °C hasta una p.p.s. de no más de un 1,5 %.

Condiciones de secado:

Entrada: Min. - 35 °C; Objetivo - 50 °C; Max. - 55 °C;
 Salida: Temperatura del producto - 37 °C
 Flujo: Min. - 25; Objetivo - 60; Max. - 1000

III. Molido:

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

IV. Mezclado final:

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

V. Compresión de los comprimidos:

- 15 Máquina: Sviac
- Diámetro del punzón 5,0 mm (puede variar $\pm 10\%$)
- Peso del comprimido - 80 mg $\pm 5\%$.
- Dureza: 29,4-68,6 N
- Friabilidad: No más del 1 %
- 20 Disgregación: No más de 5 minutos

Ejemplo de referencia 9. Preparación de núcleos de comprimido de base de rasagilina con ácido málico

Materias primas	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/EP	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

La composición anterior se puede usar también para preparar comprimidos de base de rasagilina con ácido cítrico, sustituyendo el ácido málico por la misma cantidad de ácido cítrico.

25 I. Preparación de la solución de granulación.

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

II. Preparación de la granulación.

1. Pesar el manitol, el Aerosil 200, el almidón y el almidón pregelatinizado y transferir todos los excipientes a un dispositivo 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 en I y la cuchilla en I r.p.m.
- 5 3. Añadir la solución de granulación en el Diosna P-10 (Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II y la cuchilla en II.
4. Añadir agua purificada adicional en el Diosna P-10 (Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II y la cuchilla en II.
- 10 5. Transferir el granulado obtenido a un dispositivo Glatt 5 (lecho fluidizado) para secarlo a una temperatura del aire de entrada de 37 °C hasta una p.p.s. de no más de un 1,5 %.

Condiciones de secado:

Entrada: Min. - 35 °C; Objetivo - 50 °C; Máx. - 55 °C
 Salida: Temperatura del producto - 37 °C

III. Molido.

- 15 Pesar y añadir el Aerosil 200 al granulado y moler el granulado a través de un tamiz de 0,6 mm usando un molino Frewitt.

IV. Mezclado final.

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

V. Compresión de los comprimidos:

- Máquina: Sviac
 Diámetro del punzón 4,0 mm (puede variar ± 10 %)
 25 Peso del comprimido - 43 mg ± 5 %.
 Dureza: 29,45-49,0 N
 Friabilidad: No más del 1 %
 Disgregación: No más de 5 minutos

Ejemplo 10. Preparación de núcleos de comprimido de base de rasagilina con ácido cítrico y ácido málico.

Materias primas	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/EP	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

Materias primas	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 la solución de granulación 1.

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

10 II. Preparación de la solución de granulación 2.

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

15 III. Preparación de la granulación.

1. Pesarse el manitol, el Aerosil 200, el almidón y el almidón pregelatinizado y transferir todos los excipientes a un dispositivo Diosna P-6 (Diosna) y mezclar durante 1 minuto con el mezclador en I (270 r.p.m.)
2. Mezclar el excipiente durante 1 minuto adicional con el mezclador en I (270 r.p.m.) y la cuchilla en I (1500 r.p.m.)
- 20 3. Añadir la solución de granulación 1 en el Diosna P-6 (Diosna) y mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II (540 r.p.m.) y la cuchilla en II (2200 r.p.m.).
4. Aclarar el vaso tras la solución de granulación 1 con la solución de granulación 2 y añadirlo al Diosna P-6 (Diosna).
5. Mezclar durante 2 minutos con el mezclador en II (540 r.p.m.) y la cuchilla en II (2200 r.p.m.).
- 25 6. Transferir el granulado obtenido a un dispositivo Glatt 1.1 (lecho fluidizado) para secarlo a una temperatura del aire de entrada de 37 °C hasta una p.p.s. de no más de un 1,5 %.

Condiciones de secado:

- 30
- Entrada: Min. - 35 °C; Objetivo - 50 °C; Máx.- 55 °C
 - Salida: Temperatura del producto - 37 °C
 - Flujo: Min. - 25; Objetivo - 60; Max. - 1000

IV. Molido:

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

V. Mezclado final:

1. Pesarse la cantidad obtenida de granulado.
- 35 2. Calcular las cantidades de Aerosil 200, ácido esteárico y talco de acuerdo con el peso real de granulación.
3. Tamizar el Aerosil 200 a través de un tamiz de 50 mallas.
4. Pesarse la cantidad necesaria de Aerosil 200 tras el tamizado.
5. Transferir el granulado molido y el Aerosil 200 tras el tamizado en el cono en Y.
6. Mezclar durante 2 minutos.
- 40 7. Pesarse el ácido esteárico y el talco.
8. Tamizar estos excipientes a través de un tamiz de 50 mallas.
9. Transferirlos al cono en Y.
10. Mezclar durante 5 minutos.

VI. Compresión de los comprimidos

- 5 Máquina: Sviac
 Diámetro del punzón 6,0 mm (puede variar $\pm 10\%$)
 Peso del comprimido - 117 mg $\pm 5\%$.
 Dureza: 58,8-78,4 N
 Friabilidad: No más del 1 %
 Disgregación: No más de 5 minutos

VII. Sub-revestimiento:

mg/comprimido	Materias primas
4,8	Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)

- 10 Equipo: Bomba peristáltica, O'HARA

1. Preparación de la solución de sub-revestimiento

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

2. Pre calentamiento:

- 15 Los comprimidos núcleo se colocaron en la bandeja de 2,5 kg del dispositivo de revestimiento O'HARA y se pre calentaron:
 Temperatura del aire de entrada - 50 °C (45° a 55 °C)
 Temperatura del aire de salida - 45 °C (40° a 50 °C).
 Diferencia de presión - -50 Pa

- 20 3. Procedimiento de pulverizado (se continuó el procedimiento hasta que se consiguió el peso de comprimido deseado):

Se pulverizó la solución de sub-revestimiento sobre los comprimidos núcleo pre calentados en las condiciones siguientes:

- 25 Número de pistolas de pulverización - 1
 Calibre de la boquilla - 1 mm
 Distancia lecho del comprimido/pistola de pulverización - 15 cm
 Velocidad de la bandeja 10 r.p.m. (8-12 r.p.m.)
- 30 Temperatura del aire de entrada - 50 °C (45° a 55 °C)
 Temperatura del aire de salida - 35 °C (30° a 40 °C)
 Velocidad de pulverización - 10-20 g/min
 Diferencia de presión - -50 Pa
 Presión del aire de atomización - 0,21 MPa
 Presión del aire patrón - 0,21 MPa

4. Procedimiento de secado:

- 35 Temperatura del aire de entrada - 45 °C (40° a 50 °C)
 temperatura del aire de salida - 40° - 50 °C.
 Velocidad de la bandeja - 5 r.p.m. de avance intermitente
 Tiempo de secado - 60 min

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

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

Este ejemplo describe formulaciones de 0,5 mg de base de rasagilina con variaciones de la cantidad de ácido cítrico y otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil farmacocinético y un perfil de disolución (C_{max} y ABC) similares a los del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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
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 comprimido núcleo		76,0 (± 10 %)	105,0 (± 10 %)	76,0 (± 10 %)	117,0 (± 10 %)
<u>Sub-revestimiento</u>					
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de revestimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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

5 Este ejemplo describe formulaciones de 1 mg de base de rasagilina con variaciones de la cantidad de ácido cítrico y otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil farmacocinético y un perfil de disolución (C_{max} y ABC) similares a los del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
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 comprimido núcleo		76,0 (± 10 %)	105,0 (± 10 %)	76,0 (± 10 %)	117,0 (± 10 %)
<u>Sub-revestimiento</u>					
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de revestimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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				

5 **Ejemplo de referencia 12 Formulaciones adicionales de base de rasagilina con revestimiento entérico con ácido málico**

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

Este ejemplo describe formulaciones de 0,5 mg de base de rasagilina con variaciones de la cantidad de ácido málico y otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil farmacocinético y un perfil de disolución (C_{max} y ABC) similares a los del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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	2,0	1,5	2,0
Ácido esteárico	Lubricante	1,5	2,0	1,5	2,0

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
Peso total del comprimido núcleo		76,0 (± 10 %)	105,0 (± 10 %)	76,0 (± 10 %)	117,0 (± 10 %)
<u>Sub-revestimiento</u>					
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de revestimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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 1 mg de base de rasagilina con variaciones de la cantidad de ácido málico y otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil farmacocinético y un perfil de disolución (C_{max} y ABC) similares a los del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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 comprimido núcleo		76,0 (± 10 %)	105,0 (± 10 %)	76,0 (± 10 %)	117,0 (± 10 %)
<u>Sub-revestimiento</u>					
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Suspensión de revestimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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 adicionales de base de rasagilina con revestimiento entérico con ácido cítrico y ácido málico**5 Ejemplo 13a - 0,5 mg de base de rasagilina**

Este ejemplo describe formulaciones de 0,5 mg de base de rasagilina con variaciones de la cantidad de ácido cítrico, ácido málico y otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil farmacocinético y un perfil de disolución (C_{max} y ABC) similares a los del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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	45,5	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 comprimido núcleo		76,0 (± 10 %)	105,0 (± 10 %)	76,0 (± 10 %)	117,0 (± 10 %)
<u>Sub-revestimiento</u>					
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de revestimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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

Este ejemplo describe formulaciones de 1 mg de base de rasagilina con variaciones de la cantidad de ácido cítrico, ácido málico y otros excipientes. Estas formulaciones tienen un perfil farmacocinético y un perfil de disolución (C_{max} y ABC) similares a los del ejemplo 1.

Componente	Función	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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 comprimido núcleo		76,0 (± 10 %)	105,0 (± 10 %)	76,0 (± 10 %)	117,0 (± 10 %)
<u>Sub-revestimiento</u>					
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)	3,5 (± 10 %)	4,8 (± 10 %)
Agua purificada	Agente de procesado				
<u>Suspensión de revestimiento</u>					
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	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				

5

Ejemplo 14. Formulación de base de rasagilina con revestimiento entérico y revestimiento de color con ácido cítrico

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

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

10

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	0,5
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	80,3

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
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 comprimido núcleo		117,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit® L-30D-55	Agente de revestimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Revestimiento superior</u>		
OPADRY II OY-GM-28900 WHITE (n.º cat. 415850005) O OPADRY II Y-30-18037 WHITE (n.º cat. 415880719) O/Y Opadry fx 63f97546 silver	Agente de revestimiento	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 1 mg de base de rasagilina que contiene ácido cítrico con un revestimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg)
Comprimidos núcleo		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido cítrico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	79,8
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
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 comprimido núcleo		117,0

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesamiento	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit L-30D-55	Agente de revestimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Revestimiento superior</u>		
Opadry® II 31F20721 Blue o Opadry® II 34G24627 Pink o/y Opadry® fx 63f97546 silver	Agente de revestimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	
* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo		

Ejemplo 14c . Base de rasagilina (Formulación III con revestimiento de color)

Este ejemplo describe una formulación de base de rasagilina (formulación III) que contienen ácido cítrico con un revestimiento de color adicional.

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

Ejemplo de referencia 15 Formulación de base de rasagilina con revestimiento entérico y revestimiento de color con ácido málico**Ejemplo 15a - 0,5 mg de base de rasagilina**

5 Este ejemplo describe una formulación de 0,5 mg de base de rasagilina que contiene ácido málico con un revestimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos 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 comprimido núcleo		117,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit L-30D-55	Agente de revestimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Revestimiento superior</u>		
OPADRY II OY-GM-28900 WHITE (n.º cat. 415850005) O OPADRY II Y-30-18037 WHITE (n.º cat. 415880719) O/Y Opadry fx 63f97546 silver	Agente de revestimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	
* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo		

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

Este ejemplo describe una formulación de 1 mg de base de rasagilina que contiene ácido málico con un revestimiento de color adicional.

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
Base de rasagilina	Sustancia farmacológica	1,0
Ácido málico	Antioxidante	1,6
Manitol	Carga	79,8
Aerosil	Agente de flujo	0,6

(continuación)

Componente	Función	Por comprimido (mg)
<u>Comprimidos núcleo</u>		
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 comprimido núcleo		117,0
<u>Sub-revestimiento</u>		
Gránulos de Pharmacoat 606 (Hipromelosa USP)	Agente de revestimiento	4,8
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Suspensión de revestimiento</u>		
Eudragit L-30D-55	Agente de revestimiento	6,25*
Talco USP extrafino	Lubricante	3,1
Citrato de trietilo NF	Plastificante	1,25
Agua purificada	Agente de procesado	
<u>Revestimiento superior</u>		
Opadry® II 31F20721 Blue O Opadry® II 34G24627 Pink O/Y Opadry fx 63f97546 silver	Agente de revestimiento	1-5
Agua purificada	Agente de procesado	
* Sustancia seca que permanece sobre el núcleo		

Ejemplo 16. Extracción de base de rasagilina a partir de los comprimidos

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 en forma de base libre.

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

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

Se ensayaron los comprimidos 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 referencia.

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

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

20 Las muestras de los extractos filtradas se sometieron a análisis de HPLC para determinar la cantidad de rasagilina disuelta. Se usaron como control muestras de los extractos de placebo. La concentración máxima posible calculada 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 siguiente Tabla 5.

Tabla 16. Extracciones con disolventes orgánicos de base de rasagilina a partir de comprimidos núcleo

Experimento n.º	N.º de comprimidos	Peso de los comprimidos, g	Disolvente	Concentración conseguida de rasagilina en el 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 los resultados

5 Los resultados experimentales de la Tabla 16 muestran que los comprimidos núcleo de la formulación "cítrica" de base de rasagilina pueden contener de un 1 a un 2 por ciento de base de rasagilina libre que se puede extraer con disolventes no polares.

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

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

Este estudio evaluó la biodisponibilidad de dos formulaciones diferentes de comprimidos de 1 mg de base de rasagilina con revestimiento entérico preparadas de acuerdo con cada uno de los Ejemplos 3a (Formulación I) y 3b (Formulación III) frente al producto farmacológico de rasagilina comercializado (Azilect® 1 mg) tras la administración de una sola dosis, y para evaluar el efecto de la comida sobre cada una de estas formulaciones de ensayo.

15 Este estudio evaluó también la seguridad y la tolerabilidad de cada tratamiento.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio era un protocolo flexible en dos partes, evaluando cada parte la biodisponibilidad de una formulación distinta de comprimidos de 1 mg de base de rasagilina con revestimiento entérico (Formulación I o Formulación III) frente al producto de referencia (Azilect® 1 mg).

20 Cada parte era un estudio comparativo cruzado, sin enmascaramiento, con tres periodos y tres secuencias en 15 varones y hembras sanos (5 por secuencia).

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

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

Tratamiento C: Un comprimido de 1 mg de base de rasagilina con revestimiento entérico (Formulación de ensayo I o Formulación de ensayo III) tras una comida hipercalórica e hipergrasa, estandarizada.

30 Los tres tratamientos se administraron a lo largo de 3 periodos de estudio, cada uno de los cuales estaba separado del otro por un intervalo de reposo farmacológico de 14 días. A los sujetos se les administró de acuerdo con una de estas tres secuencias que se les asignaron de modo aleatorio: A-B-C, B-C-A, o C-A-B.

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

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

Se evaluaron los EA, las constantes vitales, la exploración física, y los ensayos de laboratorio clínico para determinar la seguridad y se tomaron muestras de sangre a tiempos regulares predefinidos a lo largo del estudio para la medición de las concentraciones de rasagilina y aminoindano en plasma.

40

2. SELECCIÓN DE SUJETOS

Se seleccionaron treinta (30) adultos sanos (~50 %/50 % varones y hembras) de entre sujetos no ingresados que consistían en miembros de la comunidad en general.

3. TOMA DE MUESTRAS Y ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO (FC)

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

a) Tratamiento A (ensayo, ayuno):

Día 1 en los 90 minutos antes de la dosificación (hora 0) y tras 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).

10 b) Tratamiento B (referencia, ayunas):

Día 1 en los 90 minutos antes de la dosificación (hora 0) y tras 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 (ensayo, posprandial):

15 Día 1 en los 90 minutos antes de la dosificación (hora 0) y tras la administración de la dosis en 1, 1,5, 2, 2,5, 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).

20 Se extrajo sangre bien mediante venopunción directa o bien mediante una cánula intravenosa permanente. Siempre que se realizó esto último, la cánula se lavó con 1,5 ml de solución salina normal después de cada toma de muestra. Además, para evitar la dilución de la muestra, se descartó 1 ml de sangre antes de la siguiente muestra (mientras que la cánula seguía su sitio). Por tanto, se recogieron hasta 5 ml de sangre en cada punto de tiempo. El volumen total de sangre extraído por sujeto para la toma de muestras farmacocinética era de aproximadamente 400 ml a lo largo de un periodo de 4 semanas.

25 Las muestras se recogieron en dispositivos Vacutainer con K2-EDTA de volumen apropiado. Las etiquetas para todos los recipientes de recogida y almacenado de muestras biológicas contenían, como mínimo, el número de protocolo, el número del sub-estudio, el número del sujeto; el periodo de dosificación; el día de dosificación; el punto de tiempo FC. Inmediatamente después de la recogida de muestras, las muestras se mezclaron invirtiendo el tubo de recogida al menos 2-3 veces. Las muestras se enfriaron mediante un baño de hielo o un dispositivo enfriador hasta su procesado. El procesado de la sangre se produjo en las 2 horas siguientes de la recogida: la muestra se centrifugó a aproximadamente 2000 g y 4 °C (± 3 °C) durante aproximadamente 10 minutos, el plasma se transfirió a tubos de polipropileno duplicados etiquetados adecuadamente, y se almacenaron a aproximadamente -20 °C hasta la transferencia o envío al laboratorio bioanalítico. Se transfirieron al menos 0,7 ml de plasma al primer tubo de polipropileno y el plasma restante se transfirió al segundo tubo de polipropileno. Se registró el tiempo en el que se colocaron las muestras a -20 °C en la documentación del estudio.

35 La toma de muestras real se registró directamente en los datos originales o el CRD. Los procedimientos de procesado de muestras se documentaron en el registro FC.

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

40 El análisis de los datos FC de cada sub-estudio se llevó a cabo por separado, de acuerdo con la disponibilidad de datos bioanalíticos auditados. Las concentraciones de rasagilina y aminoindano en plasma individuales se enumeraron, se mostraron gráficamente cuando fue apropiado y se resumieron usando estadísticas descriptivas para cada uno de los tratamientos.

Los análisis farmacocinéticos se llevaron a cabo con los perfiles de concentración de la rasagilina y el aminoindano usando procedimientos no compartimentales adecuados.

45 Se calcularon los parámetros siguientes: C_{max} , t_{max} , $t_{latencia}$, ABC_t , ABC_{∞} , $t_{1/2}$, CL/F, V/F, $\%ABC_{ext}$, coeficiente de regresión de la pendiente terminal. Se calcularon otros parámetros FC cuando se consideró necesario. Todos los parámetros FC se enumeraron y resumieron usando estadísticas descriptivas.

50 El análisis estadístico se realizó 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 ensayo y de referencia en estado de ayuno y el efecto de la comida sobre la formulación de ensayo sólo para la rasagilina, de acuerdo con intervalos de confianza (IC) del 90 % de las proporciones de las medias geométricas para la C_{max} , el ABC_t y el ABC_{∞} . Las proporciones y los IC se calcularon usando ANCOVA sobre los datos resultantes de una transformación logarítmica (procedimiento

MIXED, SAS). Las conclusiones referentes a la bioequivalencia se basaron en la estimación de los puntos reconvertidos y los IC. Los t_{max} se analizaron usando análisis no paramétricos (prueba de rangos con signo de Wilcoxon).

4. RESULTADOS

- 5 Las Tablas 17a-17d siguientes resumen los resultados de ensayo de este estudio.

Ensayos de bioequivalencia

- 10 Los resultados de ensayo mostraban que las formulaciones de liberación retardada ensayadas (Formulación I y Formulación III) cumplían los criterios de bioequivalencia para la formulación de liberación inmediata conocida. Cada C_{max} y ABC_t alcanzó un intervalo del 80-140 % en un intervalo de confianza del 90 % entre la formulación ensayada y la formulación de liberación inmediata de referencia.

Ensayo MAO

Los resultados de ensayo mostraban que la actividad MAO-B para la formulación preparada de acuerdo con cada uno de los Ejemplos 3a y 3b era comparable a la de la formulación de liberación inmediata de referencia.

- 15 Se usó el procedimiento convencional para la determinación enzimática de la MAO: "*Determination of monoamine oxidase (MAO) by an extraction method using radiolabelled substrate in various tissues*".

Brevemente, se añadieron cincuenta (50) μ l de homogeneizado a 100 μ l de tampón fosfato 0,1 M (pH-7,4). Tras 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. La reacción se detuvo después mediante la adición de ácido cítrico 2 M.

- 20 Se extrajeron los metabolitos radiactivos 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 de metabolitos mediante recuento de centelleo líquido.

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

La determinación de proteínas se efectuó mediante el procedimiento de Lowrey.

- 25 Seguridad y tolerabilidad

Los resultados de ensayo mostraban que la seguridad y la tolerabilidad para cada tratamiento eran aceptables.

Tabla 17c – parámetros GC en estado posprandial

Estudio	Formulación		t1/2 (h)	tlatencia (h)	tmax (h)	Cmax (ng/ml)	ABCinf (ng h/ml)
Parte 1	Formulación I - Ayuno	Media ± DE	2,25 ± 1,15	1,19 ± 0,82	2,68 ± 0,80	5,078 ± 2,160	4,092 ± 1,187
	Formulación I - Prospandial	Media ± DE	2,29 ± 1,28	11,14 ± 5,88	12,31 ± 6,53	3,696 ± 2,670	3,664 ± 1,940
Parte 2	Formulación III - Prospandial	Media ± DE	2,12 ± 0,78	1,33 ± 0,61	2,33 ± 0,80	5,739 ± 1,406	5,073 ± 1,045
	Formulación III - Prospandial	Media ± DE	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 posprandial

Formulación		Dosis única posprandial	
		Estimación punto	IC 90 %
Azilect®	ABC	81	71-85
	Cmax	49	29-50
Formulación I de base de rasagilina I CE	ABC	82	68-100
	Cmax	58	38-87
Formulación III de base de rasagilina III CE	ABC	95	79-113
	Cmax	121	90-164

Tabla 17a. Parámetros FC en estado de ayuno

Estudio	Formulación		t1/2 (h)	tmax (h)	Cmax (ng/ml)	ABCinf (ng h/ml)
Parte 1	AZILECT®	Media ± DE	1,92 ± 1,19	0,50 ± 0,24	5,790 ± 2,731	4,281 ± 1,280
	Formulación I	Media ± DE	2,25 ± 1,15	2,68 ± 0,80	5,078 ± 2,160	4,092 ± 1,187
Parte 2	AZILECT®	Media ± DE	2,65 ± 3,31	0,50 ± 0,21	6,22 ± 2,585	4,960 ± 1,807
	Formulación III	Media ± DE	2,12 ± 0,78	2,33 ± 0,80	5,739 ± 1,406	5,073 ± 1,045

5

Tabla 17b. Bioequivalencia en el estado de ayuno:

Estudio	Formulación		Dosis única ayuno	
			Estimación punto	IC 90 %
Parte 1	Formulación I	ABC	96	79 -117
		Cmax	88	58 -133
Parte 2	Formulación III	ABC	105	106 -117
		Cmax	99	75 -130

Conclusiones:

Tal y como se muestra en la Tablas 17a-17d, la Formulación III cumple los requisitos tanto en estado de ayuno como en estado posprandial. Los parámetros FC y la bioequivalencia de la Formulación III son similares a los del Azilect®.

10

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene una forma de base de rasagilina resultante de un procedimiento de producción y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento de producción
- 5 a) preparar el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
b) revestir el núcleo con un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la etapa a) comprende preparar un granulado húmedo de la base de rasagilina y ácido cítrico, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en la que la etapa a) comprende adicionalmente:
- 10 i) secar el granulado húmedo para formar un granulado seco, preferentemente en un secador de lecho fluidizado a una temperatura del aire de entrada de 40 °C a 50 °C, y a una temperatura del aire de salida no superior a 37 °C,
ii) moler el granulado seco para formar partículas, preferentemente a través de un granulador oscilante, y
iii) mezclar las partículas con al menos un lubricante, siendo el lubricante preferentemente talco o ácido
15 esteárico, o una combinación de los mismos.
3. Una forma de dosificación oral estable que comprende un núcleo que tiene al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que es ácido cítrico y base de rasagilina; y un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable.
4. La forma de dosificación oral estable de la reivindicación 3, que es de menos de 150 mg en peso, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable del núcleo es adicionalmente al menos un disgregante, en la que el disgregante está presente preferentemente en el núcleo en una cantidad entre un 0,5 % y un 20 % en peso, y en la que el disgregante es preferentemente almidón pregelatinizado.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 4, en la que el contenido de rasagilina es de 0,5 mg o 1,0 mg, y que 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.
6. La forma de dosificación de la reivindicación 4 o 5, en la que en la que el núcleo está en forma de comprimido, en la que el contenido de rasagilina es de 1,0 mg y el comprimido comprende 45,0 mg de manitol, o en la que el contenido de rasagilina es de 0,5 mg y el comprimido comprende 45,5 mg de manitol, y en la que el comprimido comprende adicionalmente 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 y acrilato de etilo, 0,8 mg de citrato de trietilo, 1,9 mg de talco extrafino y 2,0 mg de agente de revestimiento de color.
7. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en la que el revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable comprende copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) y un plastificante,
35 en la que la relación de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) respecto al plastificante está preferentemente entre 10 a 1 y 2 a 1, más preferentemente es de aproximadamente 5 a 1, en la que el plastificante es citrato de trietilo,
en la que el revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente talco,
40 en la que el revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable es entre el 3 % y el 12 % en peso de la forma de dosificación, preferentemente aproximadamente un 8 % en peso de la forma de dosificación, o en la que el revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable comprende dos capas de revestimiento, preferentemente la capa interna de las dos capas de revestimiento comprendiendo hipromelosa.
8. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7,
45 que libera entre un 80 y un 100 % de rasagilina cuando se coloca en un aparato de cesta en 500 ml de un medio acuoso tamponado a un pH de 6,8, a 37 °C y a 75 revoluciones por minuto durante 20 minutos, que cuando la ingiere un sujeto humano consigue sustancialmente la misma inhibición de la MAO-B que la de la correspondiente dosificación de rasagilina ingerida en forma de una formulación de liberación inmediata, cuya forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano proporciona un valor del ABC de rasagilina del 80-130 %, preferentemente del 80-125 %, del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata,
50 cuya forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano en estado posprandial proporciona un valor del ABC de rasagilina que es mayor que el de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata, cuya forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano proporciona un valor de C_{max} de rasagilina del 80-145 %, preferentemente del 80-125 %, del de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de liberación inmediata, o
55 cuya forma de dosificación cuando la ingiere un sujeto humano en estado posprandial proporciona un valor de C_{max} de rasagilina que es mayor que el de la cantidad correspondiente de rasagilina ingerida en forma de formulación de

liberación inmediata.

- 5 9. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la cantidad total de impurezas no polares es menor del 0,3 % en peso con 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 menor de 20 ppm, preferentemente menor de 4 pmm, con respecto a la cantidad de rasagilina.
10. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de un sujeto humano aquejado de la enfermedad de Parkinson, en el que el sujeto padece vaciamiento gástrico retardado o el sujeto humano está opcionalmente en estado posprandial.
- 10 11. Un procedimiento de preparación de la forma de dosificación oral estable de una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, comprendiendo el procedimiento:
- a) preparar el núcleo mezclando base de rasagilina, ácido cítrico y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 - b) revestir el núcleo con un revestimiento resistente al ácido farmacéuticamente aceptable.
12. La forma de dosificación oral estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o el procedimiento de la reivindicación 11, en la que la base de rasagilina es base de rasagilina cristalina.
- 15 13. La forma de dosificación oral estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o el procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en la que la relación en peso de la rasagilina con respecto al ácido cítrico usado en la etapa a) es de 1 a 3,2 o de 1 a 1,6.
- 20 14. La forma de dosificación oral estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en la que la etapa a) comprende adicionalmente una etapa de formación del núcleo mediante compresión.